117500

ЭУТИРОКС®

левотироксин

Просто дозировать, легко компенсировать



Гибкий подбор дозировки – залог успеха терапии

25 мкг • 50 мкг • 75 мкг • 100 мкг • 125 мкг • 150 мкг



ЭУТИРОКС®

- Точность подбора дозы
- Индивидуальный подход к лечению
- Высокая биодоступность
- Отличная переносимость
- Удобство для врача и пациентов

NYCOMED

ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»: 119048, Москва, ул. Усачева, 33, стр. 4, тел.: (495) 933 5511, факс: (495) 502 1625, www.thyronet.ru, www.nycomed.ru.

SRV02746

Информация для специалистов здравоохранения. Полная информация в инструкции по применению. Рег.№ П№015039/01 от 21.11.2008.

БАЗИСНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

БИНОМ

616.4
Г-201
465277

БАЗИСНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Анатомия и физиология

Щитовидная железа

Метаболические болезни костей

Эндокринная гипертония

Бесплодие

Эндокринология беременности

Неотложные состояния в эндокринологии

Дэвид Гарднер, Долорес Шобек

a LANGE medical book

Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology

eighth edition

Edited by

David G. Gardner, MD, MS
Mount Zion Health Plan Distinguished Professor of Medicine
Chief, Division of Endocrinology, Metabolism, and Osteoporosis
Department of Medicine and Diabetes Center
University of California, San Francisco

Dolores Shoback, MD
Professor of Medicine
Division of Endocrinology, Department of Medicine
University of California, San Francisco
Staff Physician, Endocrine/Metabolic Sections, Department of Medicine
San Francisco Veterans Affairs Medical Center

Mc Graw Hill **Medical**

New York Chicago San Francisco Lisbon London Madrid
Mexico City Milan New Delhi San Juan
Seoul Singapore Sydney Toronto

БАЗИСНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Книга вторая

Дэвид Гарднер, Долорес Шобек

Перевод с англ. под редакцией член-корр. РАМН, профессора Г.А. Мельниченко

Москва
Издательство БИНОМ
2011

17 СЕН 2018

УДК 616.43
ББК 54.15
Г20

616.4
Г-201

Перевод с английского: *д.м.н. В.И. Кандрор, д.м.н. Е.Г. Старостина, к.м.н. И.А. Иловайская*

Гарднер Д., Шобек Д.

Г20 Базисная и клиническая эндокринология. Книга 2 / Пер. с англ. — М.: Издательство БИНОМ, 2011. — 696 стр.

ISBN 978-5-9518-0439-6

На русский язык переведено 8-е издание одной из самых популярных настольных книг врачей всего мира — Greenspen's Basic & Clinical Endocrinology, составляющая золотой фонд медицинской литературы по клинической эндокринологии. В ней отражены самые новые сведения — от молекулярных механизмов внутриклеточной передачи сигнала тиреоидных гормонов до клинических аспектов синдрома Кушинга.

Для врачей-эндокринологов, а также для врача любой медицинской специальности, по роду работы нуждающегося в получении одновременно краткой, доступной и актуальной информации, соединяющей как принципиальные клинические сведения, так и обобщающей теоретические основы работы желез внутренней секреции в норме и патологии.

616.43
1. Эндокринология

Гос.научная медицинская библиотека МЗ РУз
Инв.№ 465277

ISBN 978-5-9518-0439-6
ISBN 978-0-07-144011-0 (англ.)

© 2007 by The McGraw-Hill Companies, Inc.
© Издательство БИНОМ, 2011

Содержание

12. Мозговое вещество надпочечников и параганглии 10
Пол А. Фицджеральд (Paul A. Fitzgerald)

Исторический очерк 11
Анатомия 12
Гормоны мозгового вещества надпочечников 13
Катехоламины 13
Другие гормоны, секретируемые мозговым веществом надпочечников 26
Нарушения функции мозгового вещества надпочечников 26
Гипофункция мозгового вещества надпочечников (недостаточность адреналина) 26
Гиперфункция мозгового вещества надпочечников 27
Феохромоцитома 28
Литература 59

13. Яички 65
Глен Д. Браунштейн (Glenn D. Braunstein)

Анатомия и структурно-функциональные взаимоотношения (рис. 13.1) 65
Яички 65
Дополнительные структуры 67
Физиология мужской репродуктивной системы 68
Половые стероиды (рис. 13.2) 68
Контроль тестикулярной функции 70
Оценка мужской половой функции 72
Клиническая оценка 72
Лабораторная оценка функции яичек 73
Фармакология лекарственных препаратов, применяющихся в лечении половых нарушений 76
Андрогены 76
Гонадотропины 78
Гонадотропин-рилизинг гормон 78
Клинические варианты половых нарушений 79
Синдром Клайнфельтера (XXY дисгенезия семенных канальцев) 79
Билатеральная анорхия (синдром исчезнувших яичек) 81
Аплазия клеток Лейдига 82
Крипторхизм 83
Синдром Нунан (мужской синдром Тернера) 85
Миотоническая дистрофия 86
Повреждение семенных канальцев у взрослых 87
Снижение функции клеток Лейдига (андропауза) 88
Мужское бесплодие 89
Эректильная дисфункция (импотенция) 92
Гинекомастия 95
Опухоли яичка 99
Литература 102

14. Женская репродуктивная эндокринология и бесплодие 103
Митчел Розен (Mitchell P. Rosen), Марсель Чедарс (Marcelle I. Cedars)

Эмбриология и анатомия 104
Стероидогенез в яичниках 106
Физиология фолликулогенеза и менструального цикла 109
Нарушения менструального цикла 120
Аменорея 120
Гипоталамическая аменорея 121
Гипофизарная аменорея 125
Овариальная аменорея 128
Ановуляция 132
Ожирение 141
Аномалии мюллеровых протоков 143
Менопауза 145
Истощение ооцитов 146
Возрастные изменения эндокринной системы 146
Проявления менопаузы 148
Бесплодие 152

Диагностика бесплодия 152
Тактика ведения бесплодной пары 154
Контрацепция 156
Оральные контрацептивы 157
Контрацептивы пролонгированного действия 164
Экстренная контрацепция 173
Литература 174

15. Нарушения половой принадлежности и дифференцировки 177
Феликс Конт (Felix A. Conte), Мелвин Грамбах (Melvin M. Grumbach)

Нормальная половая дифференцировка 178
Дифференцировка яичка и яичника 185
Психосексуальная принадлежность 189
Нарушения половой дифференцировки 190
Синдром Клайнфельтера и его варианты 190
Синдромы дисгенезии гонад: синдром Тернера и его варианты 194
Индивидуумы с яичниками и яичками (истинный гермафродитизм) 201
Женский псевдогермафродитизм 203
Недостаточность ароматазы Р450 212
Материнские андрогены и прогестины 212
Мужской псевдогермафродитизм 213
Неклассические формы нарушения полового развития у мужчин 225
Неклассические формы нарушения полового развития у женщин 227
Тактика ведения больных с проблемами пола 227
Литература 232

16. Пубертат.. 238
Дэннис Стайн (Dennis Styne)

Физиология пубертата 238
Задержка пубертата или отсутствие пубертата (половой инфантилизм) 248
Преждевременный пубертат (преждевременное половое развитие) 262
Литература 272

17. Эндокринология беременности .. 275
Роберт Тейлор (Robert N. Taylor), Дэн Лебович (Dan I. Lebovic)

Зачатие и имплантация 275
Система «плод–плацента–децидуальная оболочка» 276
Полипептидные гормоны 279
Стероидные гормоны 281
Материнская адаптация к беременности 282
Эндокринология плода 287
Эндокринный контроль родов 289
Эндокринология послеродового периода 291
Эндокринные нарушения и гипофизарные расстройства во время беременности 293
Беременность и рак молочной железы 294
Повышение артериального давления во время беременности 295
Гипертиреоз во время беременности 297
Гипотиреоз во время беременности 298
Литература 298

18. Щитовидная железа ... 300
Дэвид С. Купер (David S. Cooper), Фрэнсис С. Гринспан (Francis S. Greenspan), Пол У. Ладенсон (Paul W. Ladenson)

Эмбриология, анатомия и гистология 301
Физиология 302
Строение и синтез тиреоидных гормонов 302
Метаболизм йода 302
Синтез и секреция тиреоидных гормонов 304
Нарушения синтеза и секреции тиреоидных гормонов 307
Транспорт тиреоидных гормонов 308
Метаболизм тиреоидных гормонов 311
Регуляция функции щитовидной железы и действия гормонов 313
Физиологические колебания функции щитовидной железы 322

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы 324
Исследование состояния щитовидной железы и ее функции 325
Тиреоидные гормоны в крови 325
Оценка метаболизма йода и биосинтетической активности щитовидной железы 330
Лучевые методы исследования щитовидной железы 331
Ультразвуковое исследование щитовидной железы и другие лучевые методы диагностики 332
Биопсия щитовидной железы 332
Исследование периферических эффектов тиреоидных гормонов 333
Определение антитиреоидных аутоантител 333
Заболевания щитовидной железы 334
Гипотиреоз 335
Гипертиреоз и тиреотоксикоз 344
Синдром резистентности к тиреоидным гормонам 356
Нетоксический зоб 357
Тиреоидит 360
Влияние ионизирующей радиации на щитовидную железу 364
Узлы и рак щитовидной железы 365
Литература 378

19. Метаболические болезни костей ... 382
Долорес Шобек (Dolores Shoback), Дебора Селлмейер (Deborah Sellmeyer), Дэниел Д. Бикль (Daniel D. Bikle)

Внутри- и внеклеточный метаболизм кальция 382
Паратиреоидный гормон 384
Кальцитонин 389
Витамин D 391
Регуляция минерального обмена витамином D и ПТГ 399
Медуллярный рак щитовидной железы 399
Гиперкальциемия 401
Заболевания, сопровождающиеся гиперкальциемией 402
Лечение гиперкальциемии 412
Гипокальциемия 413
Причины гипокальциемии 414
Лечение гипокальциемии 419
Строение и обновление костной ткани 420
Функции костной ткани 420
Строение кости 420
Обновление кости 422
Остеопороз 424
Лечение остеопороза 428
Стероидный остеопороз 433
Остеомаляция и рахит 435
Нефротический синдром 438
Печеночная остеодистрофия 438
Лекарственная остеомаляция 438
Гипофосфатемические синдромы 439
Дефицит кальция 440
Первичные нарушения костного матрикса 441
Ингибиторы минерализации 442
Костная болезнь Педжета (деформирующий остоз) 442
Почечная остеодистрофия 446
Литература 448

20. Глюкокортикоиды и надпочечниковые андрогены................................ 451
Девид К. Эйрон (David C. Aron), Джеймс У. Финдлинг (James W. Findling), Дж. Блейк Тирелл (J. Blake Tyrrell)

Эмбриология и анатомия 451
Биосинтез кортизола и надпочечниковых андрогенов 453
Кортизол и надпочечниковые андрогены в крови 460
Метаболизм кортизола и надпочечниковых андрогенов 461
Биологические эффекты надпочечниковых стероидов 463
Глюкокортикоиды 463
Надпочечниковые андрогены 471
Лабораторные показатели 471
Недостаточность коры надпочечников 476
Первичная недостаточность коры надпочечников (аддисонова болезнь) 476
Вторичная недостаточность коры надпочечников 482
Диагностика недостаточности коры надпочечников 483
Лечение недостаточности коры надпочечников 485
Прогноз 488

Синдром Кушинга 488
Гирсутизм и вирилизация 501
Инциденталомы надпочечников 501
Глюкокортикоидная терапия по поводу неэндокринных заболеваний 503
Литература 504

21. Эндокринная гипертония **508**
Берл Р. Дан (Burl R. Don), Джоан К. Ло (Joan C. Lo)

Артериальная гипертония надпочечникового генеза 508
Синтез, метаболизм и эффекты минералокортикоидных гормонов 508
Патогенез минералокортикоидной гипертонии 510
Альдостерон и сердце 511
Первичный альдостеронизм 511
Синдромы, обусловленные избыточной секрецией ДОК 517
Синдром Кушинга 518
Псевдогиперальдостеронизм 519
Псевдогипоальдостеронизм II типа (синдром Арнольдьа–Хили–Гордона) 522
Артериальная гипертония почечного происхождения 523
Ренин-ангиотензиновая система 523
Ренин-ангиотензиновая система и артериальная гипертония 526
Другие гормоны и артериальная гипертония 531
Инсулин 531
Натрийуретические пептиды 532
Оксид азота 532
Эндотелин 533
Калликреин-кининовая система 533
Другие гормоны и аутокоиды 533
Симпатическая нервная система 534
Литература 534

22. Гуморальные проявления злокачественных опухолей **535**
Долорес Шобек (Dolores Shoback), Жанет Л. Функ (Janet L. Funk)

Эктопические синдромы 535
Опухоли из нейроэндокринных клеток (концепция АПУД-системы) 536
Паранеопластическая гиперкальциемия 537
Эктопический синдром Кушинга 540
Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ) 542
Гипогликемия и внепанкреатические опухоли 544
Другие гормоны, секретируемые опухолями 544
Онкогенная остеомаляция 546
Кишечные гормоны 547
Литература 547

23. Множественная эндокринная неоплазия **550**
Дэвид Дж. Гарднер (David G. Gardner)

Множественная эндокринная неоплазия типа I (МЭН I) 550
Множественная эндокринная неоплазия типа II (МЭН II) 556
Другие заболевания с множественным поражением эндокринных желез 561
Литература 562

24. Гериатрическая эндокринология **563**
Сьюзен Л. Гринспен (Susan L. Greenspan), Нейл М. Резник (Neil M.Resnick)

Функция и заболевания щитовидной железы 563
Заболевания щитовидной железы 564
Нарушение толерантности к углеводам и сахарный диабет 568
Старение и физиологические причины нарушения толерантности к углеводам 568
Сахарный диабет 569
Гиперосмолярная кома без кетоза 572
Остеопороз и обмен кальция 573
Остеопороз 573
Гиперпаратиреоз 580
Нарушения водного баланса 581
Гипернатриемия 582

Гипонатриемия 582
Гипоренинновый гипоальдостеронизм 582
Глюкокортикоиды и стресс 582
Нарушения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы 583
Изменения репродуктивной функции у мужчин 584
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы 586
Литература 586

25. Неотложные состояния в эндокринологии **589**
Дэвид Дж. Гарднер (David G. Gardner)

Микседематозная кома 589
Тиреотоксический криз 591
Тиреотоксический периодический паралич 593
Амиодароновый тиреотоксикоз 594
Острая надпочечниковая недостаточность 595
Кровоизлияние в гипофиз 597
Диабетический кетоацидоз 597
Гиперосмолярная кома без кетоза 603
Гиперкальциемический криз 605
Острая гипокальциемия 608
Гипонатриемия 610
Несахарный диабет 614
Литература 618

26. Эндокринные нарушения при синдроме приобретенного иммунодефицита **620**
Грейс Ли (Grace Lee), Карл Гренфилд (Carl Grunfeld)

Щитовидная железа 620
Надпочечники 622
Кости и минеральный обмен 625
Половые железы 626
Гипофиз 628
Липидный обмен 632
Заключение 636
Литература 636

27. Эндокринная хирургия **640**
Гита Лал (Geeta Lal), Орло Кларк (Orlo H. Clark)

Щитовидная железа 640
Эмбриология и анатомия 640
Показания к хирургическому лечению 641
Аномалии развития щитовидной железы 641
Гипертиреоз 641
Тиреоидиты 643
Зоб (нетоксический) 643
Узлы щитовидной железы 644
Рак щитовидной железы 644
Выполнение тиреоидэктомии 649
Околощитовидные железы 649
Эмбриология и анатомия 649
Показания к хирургическому лечению 651
Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) 651
Персистирующий и рецидивный первичный гиперпаратиреоз 654
Вторичный гиперпаратиреоз 655
Особое состояние: семейный гиперпаратиреоз 656
Осложнения операций на околощитовидных железах 656
Надпочечник 656
Эмбриология и анатомия 656
Показания к хирургическому лечению 656
Первичный гиперальдостеронизм 656
Гиперкортизолизм 657
Адренокортикальный рак 658
Избыток половых стероидов 659
Феохромоцитома 659
Инциденталома надпочечника 660
Техника адреналэктомии 661
Эндокринная часть поджелудочной железы 661
Эмбриология и анатомия 661
Показания к оперативному лечению 662
Инсулинома 662
Гастринома (синдром Золлингера–Эллисона) 663
Випома (синдром Вернера–Моррисона) 664
Глюкагонома 665
Соматостатинома 665
Нефункционирующие панкреатические опухоли 665
Литература 666

Приложение. Нормальные значения гормональных показателей 669

Мозговое вещество надпочечников и параганглии 12

Пол А. Фицджеральд (Paul A. Fitzgerald)

Сокращения

АД	альдегиддегидрогеназа
АКТГ	адренокортикотропный гормон
АМ	адреномедуллин
АПФ	ангиотензинпревращающий фермент
АТФ	аденозинтрифосфат
БГЛ	болезнь Гиппеля–Линдау
ВИП	вазоактивный интестинальный полипептид
ВМК	ванилилминдальная кислота (3-метокси-4-гидроксиминдальная кислота)
ВРС	визуализация рецепторов соматостатина
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
ДАГ	диацилглицерин
ДБГ	дофамин-β-гидроксилаза
ДГ	дезоксиглюкоза
ДГМК	дигидроксиминдальная кислота
ДГФГ	дигидроксифенилгликоль
ИФ$_3$	инозитолтрифосфат
КОМТ	катехол-О-метилтрансфераза
КПП	кальцитониноподобный пептид
КРГ	кортикотропин-рилизинг гормон
КТ	компьютерная томография
МАО	моноаминоксидаза
МГБА	3-метокси-4-гидроксибензиламин
МЙБГ	метайодбензилгуанидин
МРТ	магнитно-резонансная томография
МЭН	множественная эндокринная неоплазия
НСЭ	нейрон-специфическая энолаза
НФ-1	нейрофиброматоз 1-го типа
ОФЭКТ	однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ПТГПП	ПТГ-подобный пептид
ПЭТ	позитронно-эмиссионная томография
РГГР	рилизинг-гормон гормона роста
СДГ	сукцинатдегидрогеназа
СДГВ	B-субъединица сукцинатдегидрогеназы
СДГС	C-субъединица сукцинатдегидрогеназы
СДГD	D-субъединица сукцинатдегидрогеназы
СКПК	стволовые клетки периферической крови
ФИГ	фактор, индуцируемый гипоксией
ФРЭ	фактор роста сосудистого эндотелия
ФСТ	фенолсульфотрансфераза
ФЭМТ	фенилэтаноламин-N-метилтрансфераза
ХгА	хромогранин А
цАМФ	циклический аденозинмонофосфат
ЦЯМП	цистоаденомы яичников, вероятно, мезонефрального происхождения
ЭХД	электрохимическая детекция

Мозговое вещество надпочечников и параганглии являются частью симпатического отдела вегетативной, или автономной, нервной системы. Нервная система, как и эндокринная, осуществляет свои функции путем секреции химических соединений (гормонов или нейротрансмиттеров), эффекты которых реализуются через поверхностные рецепторы клеток-мишеней.

Функция *автономных* нервов не контролируется сознанием. Они иннервируют сердце и гладкие мышцы множества внутренних органов, регулируют кровоток, артериальное давление, частоту сердечных сокращений и сердечный выброс. Две главные группы автономных нервов различаются своей локализацией. *Парасимпатические* преганглионарные волокна берут начало в головном мозге и крестцовом отделе спинного мозга. *Симпатические* преганглионарные волокна находятся в составе нервов, выходящих из грудного и поясничного отделов спинного мозга. Симпатическая нервная система координирует автоматические реакции «борьбы и бегства», приводя к повышению артериального давления и сердечного выброса и расширению зрачков.

Преганглионарные симпатические волокна оканчиваются в основном в пара- и превертебральных ганглиях («параганглиях»), которые содержат нейроэндокринные хромаффинные клетки, по строению и иммуногистохимическому окрашиванию сходные с клетками мозгового вещества надпочечников. Нехромаффинные параганглии в наибольшем количестве локализованы в месте бифуркации сонных артерий (каротидных тельцах,

или сонных гломусах). Параганглии часто располагаются в средостении, особенно вблизи предсердий, и по ходу симпатической цепочки в области живота. Абдоминальных параганглиев особенно много вокруг чревного ствола, надпочечников, мозгового вещества почек и бифуркации аорты (орган Цуккеркандля). Параганглиомы часто локализуются также в области таза, особенно вблизи мочевого пузыря. Преганглионарные волокна оканчиваются и в мозговом веществе надпочечников, которое можно рассматривать в качестве особого симпатического ганглия. Преганглионарные симпатические волокна выделяют ацетилхолин и поэтому называются *холинергическими*. Постсинаптические волокна берут начало в параганглиях и иннервируют различные ткани, выделяя в тканевых синапсах норадреналин. Клетки феохромоциты, будучи аналогом постганглионарных волокон, секретируют в основном адреналин, который поступает прямо в кровь. Таким образом, кровоток можно представить себе в виде гигантского синапса, соединяющего адреналин с адренорецепторами всех тканей. Симпатическую нервную систему называют также *адренергической*.

Мозговое вещество надпочечников не является жизненно важным органом. Однако секреция им адреналина и других соединений способствует сохранению гомеостаза организма при стрессе. Изучение мозгового вещества надпочечников и симпатической нервной системы привело к открытию различных катехоламиновых рецепторов и синтезу множества их агонистов и антагонистов, которые широко используются в клинической практике.

Опухоли мозгового вещества надпочечников называют **феохромоцитомами**, а те, которые развиваются из вненадпочечниковых симпатических ганглиев, — **параганглиомами**. Эти опухоли могут секретировать избыточные количества адреналина или норадреналина, что создает угрозу для жизни.

ИСТОРИЧЕСКИЙ ОЧЕРК

Тот факт, что мозговое вещество надпочечников отличается от коркового, получил признание только в начале XIX века. Френкель (Frenkel) в 1886 г. первым описал случай внезапной смерти 18-летней девушки, страдавшей ретинитом, приступами сердцебиений и головных болей, сопровождавшимися бледностью и рвотой. При аутопсии были обнаружены двусторонние опухоли надпочечников, гипертрофия желудочков сердца и нефросклероз. В 1896 г. Манассе (Manasse) показал, что соли хрома окрашивают мозговое вещество надпочечников и соответствующие опухоли в темно-коричневый цвет. Поэтому ткани, окрашивающиеся этими солями, стали называть *хромаффинными*.

В 1901 г. два исследователя независимо друг от друга установили, что вещество, окрашивающееся солями хрома, представляет собой 3,4-дигидроксифенил-2-метиламиноэтанол. Дж. Такамине (Takamine) дал ему имя адреналин (от латинского названия надпочечников), а Т. Б. Олдрич — эпинефрин (от греческого названия тех же желез). Эллиотт (Elliott) в 1904 г. первым предположил гормональную передачу нервных импульсов.

В 1908 г. Алезаис (Alezais) и Пейронин (Peyronin) предложили термин «параганглиома» для хромаффинных опухолей параганглиев, а в 1912 г. Пик (Pick) впервые использовал слово «феохромоцитома», образованное от греческих «*phaios*» (темный), «*chroma*» (цвет) и «*kytos*» (клетка). Это название отражало цвет, приобретаемый опухолевой тканью при обработке некоторыми фиксаторами. Смеси бихроматов (например, жидкости Ценкера, Хелли, Орта) придают клеткам, содержащим нейросекреторные гранулы, желтовато-коричневый цвет. Клетки с адреналином становятся темно-коричневыми, а с норадреналином — бледно-желтыми. При окраске слабым раствором красителя Гимза–Шморль ткань феохромоцитомы приобретает зеленый цвет. Эти способы окрашивания представляют в основном исторический интерес, поскольку в настоящее время для гистологического исследования феохромоцитом и параганглиом используют, главным образом, иммуногистохимические реакции на хромогранин А (ХгА) и синаптофизин, присутствующие в таких опухолях.

В 1921 г. в опытах на лягушках было установлено, что периферическим симпатическим нейротрансмиттером является адреналин. В течение последующих 25 лет ошибочно полагали, что адреналин участвует в передаче нервных симпатических импульсов и у человека.

Первые успешные хирургические резекции феохромоцитом были выполнены в 1926 г. Ч. Х. Мейо в США и Ру в Швейцарии. В 1929 г. Рабин обнаружил присутствие в феохромоцитоме прессорного вещества, что могло объяснить клинические проявления этой опухоли. Однако доказательство высокого уровня адреналина в крови больных с феохромоцитомой было получено только в 1939 г.

В 1946 г. Ульф фон Эйлер (Ulf von Euler) установил присутствие в сердце норадреналина и доказал, что именно норадреналин (а не адреналин) играет роль нейротрансмиттера в симпатической нервной системе. У здоровых людей практически весь норадреналин, присутствующий в сыворотке, поступает туда из синаптических щелей симпатических нервов. Концентрация норадреналина в сыворотке подчиняется суточному ритму. Уровень норадреналина, низкий при горизонтальном положении тела, возрастает сразу же после вставания и остается повышенным, пока сохраняется вертикальное положение. Содержание норадреналина в сыворотке увеличивается и при воздействии холода, что отражает необходимость повышения симпатической активности для поддержания нормального артериального давления при вертикальном положении и температуры «ядра» тела при охлаждении. Выяснилось, что симпатический (адренергический) отдел автономной нервной системы необходим для мобилизации ресурсов организма (реакции «борьбы или бегства») в кризисных ситуациях.

В 1948 г. Алквист (Alquist), сравнив величину эффектов адреналина, норадреналина и изопротеренола, предположил существование двух групп мембранных белков — адренорецепторов, которые он назвал α- и β-адренорецепторами. В дальнейшем среди них были выделены α_{1A}-, α_{1B}-, α_{1C}-, α_{2A}-, α_{2B}-, α_{2C}-, β_1-, β_2-, β_3-, β_4-подтипы. Эти рецепторы по-разному распределены в ЦНС и периферических тканях.

В 1950 г. фон Эйлер и Энгель (Engel) обнаружили повышенную экскрецию адреналина и норадреналина с мочой у больных с феохромоцитомами, а после того, как Армстронг показал, что метаболитом катехоламинов является ванилилминдальная кислота (ВМК), именно ее экскрецию начали использовать в качестве диагностического показателя феохромоцитомы. В 1958 г. Лабросс (LaBrosse) выявил присутствие в моче норметанефрина. В 1970 г. фон Эйлер был удостоен Нобелевской премии за пионерские исследования в области запасания, секреции и инактивации катехоламинов.

АНАТОМИЯ

Эмбриология (рис. 12.1)

Симпатическая нервная система развивается у плода из примитивных клеток нервного валика (симпатогоний). Примерно на пятой неделе внутриутробной жизни эти клетки мигрируют из первичных спинальных ганглиев в грудную область,



Рис. 12.1. Развитие адренергических клеток в эмбриогенезе и опухолей (в скобках) из этих клеток. Симпатогонии — это примитивные клетки, происходящие из нервного валика. Нейробласты называются также симпатобластами. Ганглионарные клетки — то же, что и симптоциты. Феохромоциты — зрелые хромаффинные клетки

образуя симпатическую цепочку позади аорты. Затем они перемещаются вперед, формируя остальные симпатические ганглии.

На 6-й неделе внутриутробной жизни группы этих первичных клеток мигрируют вдоль центральной вены и проникают в кору надпочечников плода, образуя их мозговое вещество, которое удается различить на 8-й неделе. Мозговое вещество надпочечников в это время состоит из симпатогоний и феохромобластов, созревающих в дальнейшем в феохромоциты. Они формируют розеткообразные структуры с примитивными клетками в центре. На 12-й неделе при электронной микроскопии в этих клетках обнаруживаются плотные гранулы. У новорожденных мозговое вещество занимает очень небольшое место в ткани надпочечников и выглядит аморфным, но к 6 месяцам постнатальной жизни приобретает зрелый вид.

Феохромобласты и феохромоциты скапливаются также по обеим сторонам аорты, образуя параганглии. Основные скопления этих клеток обнаруживаются на уровне нижней брыжеечной артерии и бифуркации аорты. Сливаясь, они образуют орган Цуккеркандля, отчетливо видимый у плода. Считается, что именно этот орган служит основным источником катехоламинов в первый год жизни; затем он атрофируется. Феохромоциты (хромаффинные клетки) присутствуют также в абдоминальном симпатическом сплетении и других отделах симпатической нервной системы.

Макроскопическое строение

Анатомические связи между корковым и мозговым веществами надпочечников неодинаковы

у разных видов. У акул эти органы полностью разделены. У амфибий они уже тесно контактируют друг с другом, а у птиц их клетки составляют единый орган. У человека мозговое вещество надпочечников занимает центральное положение в самой широкой части железы, и лишь немногие клетки проникают в более узкие части надпочечников. Масса мозгового вещества обоих надпочечников у взрослых составляет примерно 1000 мг (около 15% общей массы двух надпочечников), хотя ее доля у разных людей может быть разной. Четкая граница между корковым и мозговым веществом отсутствует. Клетки коркового вещества обычно окружают центральную вену в мозговом веществе и образуют в его толще небольшие островки.

Микроскопическое строение

Хромаффинные клетки, или **феохромоциты**, мозгового вещества надпочечников имеют форму крупных удлиненных овалов. Они располагаются в виде сети, альвеол или тяжей вокруг многочисленных капилляров и венозных синусов, куда поступает кровь из коркового вещества. Феохромоциты содержат крупные ядра и развитый аппарат Гольджи. В их цитоплазме присутствует большое число пузырьков, или гранул диаметром 100–300 нм, сходных с нейросекреторными гранулами периферических симпатических нервов. Катехоламины (адреналин и/или норадреналин) составляют примерно 20% массы нейросекреторных пузырьков. Пузырьки, содержащие норадреналин, выглядят темнее содержащих адреналин. В этих пузырьках присутствуют также белки, липиды, АТФ, а также хромогранины, нейропептид Y, энкефалины и проопиомеланокортин (вместе с АКТГ и β-эндорфином).

Иннервация

Клетки мозгового вещества надпочечников иннервируются преганглионарными симпатическими волокнами, которые выделяют ацетилхолин и энкефалины. Большинство этих волокон начинается в подкапсульном сплетении на задней поверхности надпочечников и, не прерываясь, проникает в них в виде пучков (по 30–50 волокон). Пучки преганглионарных волокон тянутся вдоль сосудов и достигают мозгового вещества, не разветвляясь в корковом. Некоторые волокна оканчиваются в стенке центральной вены. Однако большинство этих волокон оканчивается на феохромоцитах.

Кровоснабжение

Надпочечники человека получают кровь из верхней, средней и нижней надпочечниковых ветвей нижней диафрагмальной артерии, непосредственно из аорты и из почечных артерий. Под капсулой надпочечников сосуды образуют сплетение, питающее корковое вещество. Некоторые сосуды проникают прямо в мозговое вещество. Однако основное кровоснабжение клеток мозгового вещества осуществляется, по-видимому, сосудами портальной системы, берущими начало в капиллярах коркового вещества. Вокруг центральной вены надпочечников располагается также сплетение лимфатических капилляров.

У млекопитающих кортизол индуцирует синтез фермента, катализирующего превращение норадреналина в адреналин (фенилэтаноламин-N-метилтрасферазы, ФЭМТ). Хромаффинные клетки, содержащие адреналин, питаются в основном кровью сосудов, дренирующих корковое вещество, тогда как клетки, содержащие норадреналин, снабжаются артериями, проникающими непосредственно в мозговое вещество.

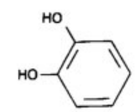
Короткая центральная вена правого надпочечника впадает прямо в нижнюю полую вену. Центральная вена левого надпочечника (несколько более длинная) впадает в левую почечную вену.

ГОРМОНЫ МОЗГОВОГО ВЕЩЕСТВА НАДПОЧЕЧНИКОВ

КАТЕХОЛАМИНЫ

Биосинтез и секреция (рис. 12.2, 12.3 и 12.4)

Катехоламины содержат катехоловое ядро (бензольное кольцо с двумя гидроксильными боковыми группами) и боковую цепь с аминогруппой. К катехоламинам относятся дофамин, норадреналин и адреналин.



Катехол

Катехоламины широко распространены в растительных и животных организмах. У млекопитающих **адреналин** синтезируется преимущественно в мозговом веществе надпочечников, а **норадреналин** — не только в надпочечниках, но и в ЦНС и периферических симпатических нервах. **Дофамин** (предшественник норадреналина) обнаруживается как в мозговом веществе надпочечников, так и в адренергических нейронах. В высоких концентрациях он присутствует в головном мозге, в специализированных нейронах симпатических ганглиев и в сонном гломусе, где играет роль нейротрансмиттера. Дофамин содержится также в специализированных тучных клетках и энтерохромаффинных клетках.

Пептид ХгА запасается и выделяется путем экзоцитоза вместе с катехоламинами; фрагмент его предшественника, катестатин, ингибирует дальнейшую секрецию катехоламинов, являясь антагонистом холинергических рецепторов нейрона. У больных с гипертонической болезнью уровень ХгА в сыворотке несколько повышен, но интересно, что у детей таких больных он снижен. У тех людей белой расы, у которых снижен уровень катестатина, усилена прессорная реакция на катехоламины. Таким образом, относительный дефицит катестатина может увеличивать риск последующего развития гипертонической болезни. Соотношение адреналина и норадреналина в мозговом веществе надпочечников у разных видов различно (табл. 12.1). У человека на долю норадреналина в этом веществе приходится 15–20% общего количества катехоламинов.

Таблица 12.1. Относительное содержание норадреналина (в % от общего количества катехоламинов) в мозговом веществе надпочечников разных видов

Кит	70	Лошадь	25
Курица	70	Белка	25
Лев	55	Корова	25
Лягушка	50	Человек	20
Свинья	45	Морская свинка	15
Кошка	40	Крыса	15
Газель	35	Зебра	13
Овца	35	Кролик	5
Коза	35	Павиан	0
Собака	30		

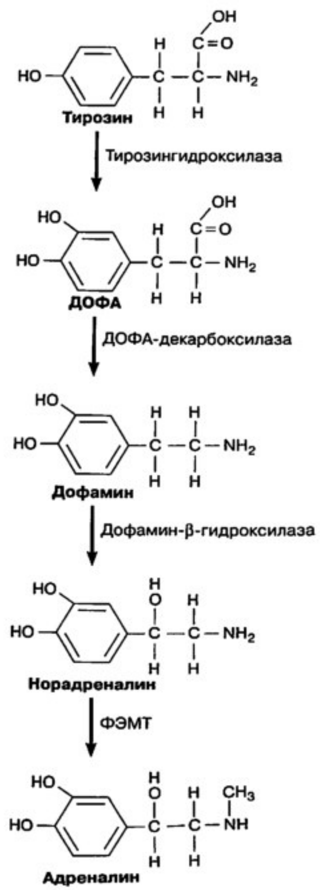


Рис. 12.2. Биосинтез катехоламинов

А. Превращение тирозина в ДОФА

Катехоламины синтезируются из тирозина, который поступает с пищей или образуется в печени из фенилаланина. Концентрация тирозина в крови составляет 1–1,5 мг%. Он проникает в нейроны и хромаффинные клетки с помощью механизма активного транспорта и превращается в этих клетках в L-дигидроксифенилаланин (L-ДОФА). Реакция катализируется **тирозингидроксилазой**,

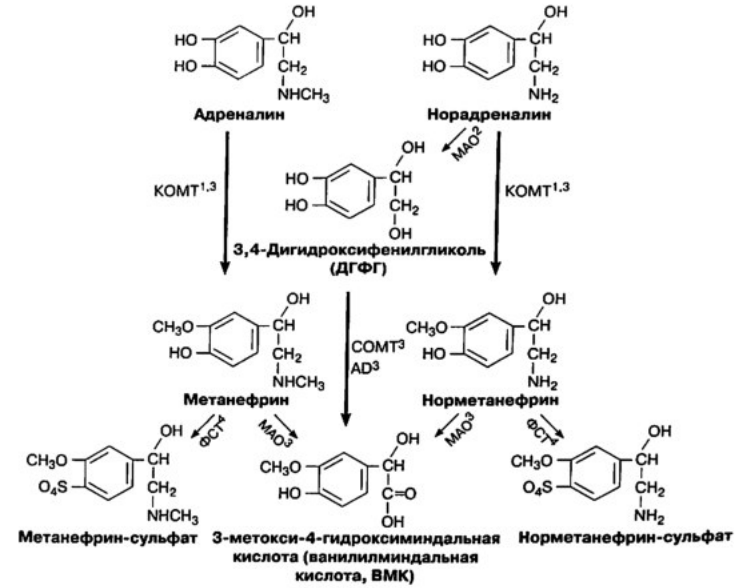


Рис. 12.3. Метаболизм катехоламинов под действием катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ), моноаминоксидазы (МАО), альдегиддегидрогеназы (АД) и фенолсульфотрансферазы (ФСТ): 1 — мозговое вещество надпочечников или феохромоцитома; 2 — симпатические нервы; 3 — печень и почки; 4 — желудочно-кишечный тракт, тромбоциты, легкие

которая с аксональным током перемещается в нервные окончания. Тирозингидроксилаза ограничивает скорость всего процесса синтеза катехоламинов. Транскрипция этого фермента активируется ацетилхолином, действующим через никотиновые холинергические рецепторы, которые в свою очередь (через цАМФ) активируют протеинкиназу А. Многие вещества снижают активность тирозингидроксилазы. Мощным ее ингибитором является α-метилтирозин (метирозин), который иногда используют в лечении злокачественных феохромоцитом.

Б. Превращение ДОФА в дофамин

ДОФА превращается в дофамин под влиянием декарбоксилазы ароматических аминокислот (ДОФА-декарбоксилазы). Этот фермент присутствует во всех тканях, но в особенно высоких концентрациях — в печени, почках, головном мозге и семявыносящих протоках. В разных тканях фермент обладает разной субстратной специфичностью. Конкурентные ингибиторы ДОФА-декарбоксилазы (такие, как метилдофа) превращаются в соединения (например, в α-метилнорадреналин), которые запасаются в гранулах нейронов и секретируются вместо норадреналина. Считалось, что эти соединения (ложные трансмиттеры) опосредуют гипотензивный эффект лекарственных веществ, действующих на уровне периферических симпатических синапсов, но в настоящее время полагают, что они активируют α-рецепторы ингибиторных кортикобульбарных нейронов, снижая тем самым стимуляцию симпатических нервов.

В. Превращение дофамина в норадреналин

Дофамин поступает в гранулы клеток, где под действием дофамин-β-гидроксилазы (ДБГ), локализованной в мембранах гранул, гидроксилируется, превращаясь в норадреналин, который и хранится в этих гранулах. Гранулы перемещаются к клеточной поверхности и секретируют свое содержимое путем экзоцитоза. При этом из клеток выходит не только норадреналин, но и ДБГ. Выделившийся норадреналин жадно поглощается тем же нервом

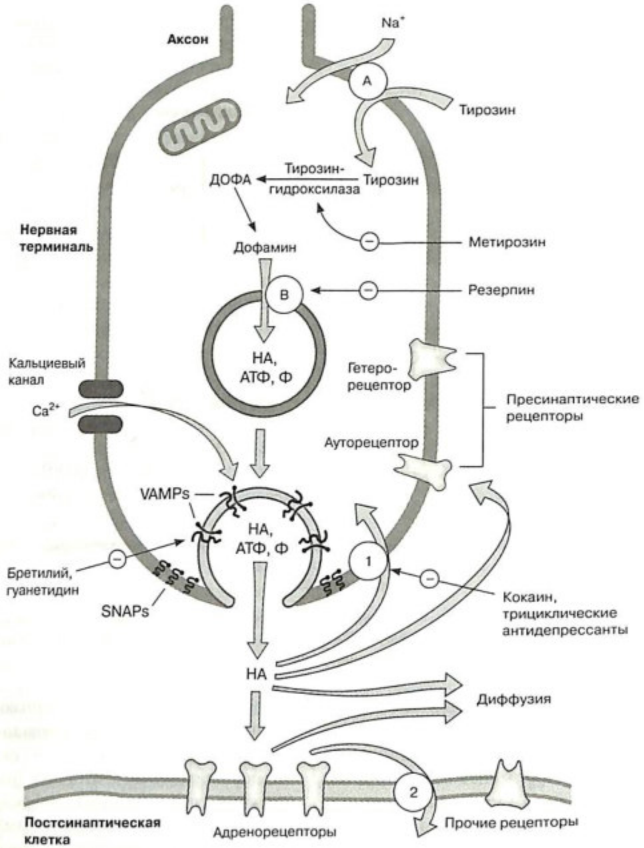


Рис. 12.4. Схема периферического норадренергического синапса. Аксон симпатического нейрона образует синапс с клеткой органа-мишени. Нейротрансмиттером является норадреналин, который либо синтезируется из тирозина de novo, либо поступает в нейрон путем обратного захвата секретируемого норадреналина. Тирозин проникает в концевое расширение норадренергического волокна с помощью Na^+-зависимого переносчика (A). Далее он превращается в дофамин, который транспортируется переносчиком (B) в секреторные пузырьки (гранулы). Тот же переносчик транспортирует в эти гранулы и норадреналин (НА). В пузырьках дофамин под действием дофамин-β-гидроксилазы превращается в НА. Секреция НА происходит тогда, когда открываются потенциал-зависимые кальциевые каналы и увеличивается внутриклеточная концентрация кальция. Слияние гранул с поверхностной мембраной окончания нейрона сопровождается выбросом НА, сопутствующих соединений и дофамин-β-гидроксилазы. Выделившийся НА диффундирует из синаптической щели и частично транспортируется либо обратно в цитоплазму нервного окончания (захват 1), либо в постсинаптическую клетку-мишень (захват 2). На пресинаптическом окончании нервного волокна присутствуют регуляторные рецепторные белки (SNAPs – белки, ассоциированные с синаптосомами, VAMPs – мембранные белки, ассоциированные с секреторными пузырьками). *Обратите внимание:* в клетках феохромоцитомы связанная с мембраной КОМТ прямо превращает адреналин и норадреналин соответственно в метанефрин и норметанефрин, которые затем выделяются в кровь. (*Katzung B.J.* (editor): Basic & Clinical Pharmacology, 9th ed. McGray-Hill, 2004. Воспроизведено с разрешения.)

(обратный захват), но часть его диффундирует из синаптической щели в кровь. В норме уровень норадреналина в крови в основном определяется его диффузией из вненадпочечниковых синапсов симпатических нервов.

Г. Превращение норадреналина в адреналин

Норадреналин может диффундировать из гранул в цитоплазму. В некоторых клетках (особенно в мозговом веществе надпочечников) цитоплазматический фермент ФЭМТ катализирует его превращение в адреналин, который либо возвращается в секреторные гранулы, либо диффундирует из клетки, либо разрушается. Высокие концентрации кортизола усиливают экспрессию гена, кодирующего ФЭМТ. В таких высоких концентрациях кортизол присутствует в большинстве участков мозгового вещества надпочечников, поступая туда из коркового вещества с венозной кровью. Именно поэтому в мозговом веществе надпочечников человека на долю адреналина приходится около 80% всех катехоламинов, а на долю норадреналина — лишь 20%. Параганглиомы редко секретируют адреналин, поскольку местная концентрация кортизола в них недостаточна для активации синтеза ФЭМТ. Феохромоцитомы секретируют адреналин и норадреналин в различных соотношениях. Интересно, что при рецидивах феохромоцитомы секреция адреналина происходит в отсутствие коркового вещества, окружающего опухоль. Это свидетельствует о сохранении повышенной активности гена ФЭМТ в дочерних клетках феохромоцитомы. Удаление обоих нормальных надпочечников приводит к резкому падению уровня адреналина в крови, тогда как содержание норадреналина не снижается, поскольку его главным источником являются синапсы симпатических нервов.

ФЭМТ содержится во многих тканях, в том числе в легких, почках, поджелудочной железе и раковых клетках. Поэтому вненадпочечниковые ткани способны превращать норадреналин в адреналин. Однако уровень адреналина в крови лишь в минимальной степени зависит от его продукции этими тканями. Глюкокортикоиды увеличивают содержание ФЭМТ в легких человека, что может определять бронхорасширяющее действие этих соединений (при ингаляционном или системном введении). ФЭМТ присутствует также в эритроцитах, где ее активность возрастает при гипертиреозе и снижается при гипотиреозе. Активность ФЭМТ в почках настолько высока, что почти половина адреналина, определяемого в моче, может быть следствием его образования из норадреналина именно в этих органах.

Секреция катехоламинов сопряжена с их биосинтезом. Поэтому запасы норадреналина в нервных окончаниях, даже при резком повышении симпатической активности, практически не меняются. Однако длительная гипогликемия может приводить к истощению запасов катехоламинов в мозговом веществе надпочечников. Биосинтез норадреналина при стимуляции симпатических нервов усиливается, по-видимому, за счет активации тирозингидроксилазы. При длительной стимуляции возрастает и количество этого фермента.

Запасание

Содержание катехоламинов в органах отражает плотность их симпатической иннервации и составляет в мозговом веществе надпочечников около 1,5 мг/г, в селезенке, семявыносящих протоках, головном и спинном мозге и сердце — 1–5 мг/г, а в печени, кишечнике и скелетных мышцах — 0,1–0,5 мг/г. Катехоламины запасаются в электронноплотных гранулах диаметром около 1 мкм, в которых присутствуют также АТФ (в молярном отношении 4:1), некоторые нейропептиды, кальций, магний и водорастворимые белки, называемые **хромогранинами** (см. ниже). Во внутренней мембране гранул локализованы ДБГ и АТФаза. Mg^{2+}-зависимая АТФаза облегчает захват катехоламинов гранулами и тормозит их выделение из гранул. Гранулы хромаффинных клеток надпочечников содержат и выделяют целый ряд активных пептидов, включая адреномедуллин, АКТГ, ВИП, хромогранины и энкефалины. Образующиеся из хромогранинов пептиды обладают физиологической активностью и могут модулировать секрецию катехоламинов.

Секреция (табл. 12.2)

Секреция катехоламинов мозговым веществом надпочечников возрастает при физической нагрузке, стенокардии, инфаркте миокарда, кровотечениях, эфирном наркозе, хирургических операциях, гипогликемии, аноксии и асфиксии и во многих других стрессорных ситуациях. В ответ на гипогликемию и большинство других стимулов секреция адреналина увеличивается в большей степени, чем секреция норадреналина. Однако при аноксии и асфиксии надпочечники секретируют больше норадреналина, чем при других стимулах.

Инв № 465277

Таблица 12.2. Уровень катехоламинов в плазме здоровых и больных людей

	Норадреналин	Адреналин
Здоровые люди		
Базальный	150–400 пг/мл (0,9–2,4 нмоль/л)	25–100 пг/мл (0,1–0,6 нмоль/л)
В положении стоя	200–800 пг/мл (1,2–4,8 нмоль/л)	30–100 пг/мл (0,1–1 нмоль/л)
При физической нагрузке	800–4000 пг/мл (4,8–24 нмоль/л)	100–1000 пг/мл (0,5–5 нмоль/л)
При симптомах гипогликемии	200–1000 пг/мл (1,2–6 нмоль/л)	1000–5000 пг/мл (5–25 нмоль/л)
Больные		
Гипертоническая болезнь	200–500 пг/мл (1,2–3 нмоль/л)	20–100 пг/мл (0,1–0,6 нмоль/л)
Хирургические операции	500–2000 пг/мл (3–12 нмоль/л)	199–500 пг/мл (0,5–3 нмоль/л)
Инфаркт миокарда	1000–2000 пг/мл (6–12 нмоль/л)	800–5000 пг/мл (4–25 нмоль/л)

Секреция гормонов мозгового вещества надпочечников стимулируется ацетилхолином, который выделяется окончаниями преганглионарных симпатических волокон. Возникающая деполяризация мембраны клеток сопровождается притоком ионов кальция. Повышенная внутриклеточная концентрация этих ионов стимулирует экзоцитоз секреторных гранул, содержащих катехоламины, хромогранины и растворимую ДБГ. Связанная с мембраной гранул ДБГ при экзоцитозе не выделяется.

Транспорт

В крови катехоламины взаимодействуют с альбумином или аналогичным белком, обладающим низким сродством и высокой емкостью для этих гормонов.

Метаболизм и инактивация катехоламинов (см. рис. 12.3 и 12.4)

Катехоламины быстро превращаются в неактивные вещества — метанефрины, ВМК и конъюгированные соединения.

Избыток норадреналина в клетках инактивируется преимущественно путем дезаминирования; эта реакция катализируется моноаминоксидазой (МАО), локализованной на наружной мембране митохондрий. (МАО регулирует содержание катехоламинов в нейронах; прогестерон повышает, а эстрогены снижают уровень этого фермента). Образующийся альдегид окисляется в 3,4-дигидроксиминдальную кислоту (ДГМК) или дигидроксифенилгликоль (ДГФГ). Последний под действием катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) превращается в ВМК, которая выводится с мочой. В ткани феохромоцитомы связанная с мембраной КОМТ превращает адреналин в метанефрин, а норадреналин — в норметанефрин. Эти метаболиты секретируются в кровь. Поэтому у больных с феохромоцитомами основным источником норметанефрина крови (около 93%) является ткань опухоли, а не периферический метаболизм катехоламинов.

Катехоламины, выделяющиеся в синапсы, взаимодействуют со своими рецепторами с относительно низким сродством и быстро отсоединяются от них (см. рис. 12.4). Примерно 15% норадреналина диффундирует из синапса в кровь, а остальное его количество поступает обратно в нерв или в клетку-мишень, после чего он может вновь запасаться в гранулах или инактивироваться, как описано выше. Захват катехоламинов является насыщаемым, энерго- и Na^+-зависимым и стереоспецифическим процессом. Трициклические антидепрессанты, фенотиазины, производные амфетамина и кокаин блокируют захват катехоламинов из синаптической щели.

Норадреналин крови под действием КОМТ превращается в норметанефрин; донором метильной группы для этой реакции служит S-аденозилметионин. КОМТ присутствует во многих тканях, особенно в клетках крови, печени, почках и гладкомышечной оболочке сосудов. Адреналин аналогичным образом превращается метанефрин, часть которого затем превращается в ВМК (см. рис. 12.3). Инактивация катехоламинов происходит и путем

конъюгирования их фенольных гидроксильных групп с сульфатом или глюкуронидом. Эти реакции протекают главным образом в печени, кишечнике и эритроцитах.

Катехоламины и их метаболиты выводятся из организма с мочой. В норме в моче примерно 50% этих соединений представлено метанефринами, 35% — ВМК, 10% — конъюгированными катехоламинами и другими метаболитами; на долю свободных катехоламинов приходится менее 5%.

Катехоламиновые (адренергические) рецепторы (табл. 12.3 и 12.4)

Согласно современной классификации адренорецепторов, тип альфа подразделяется на α_{1A}, α_{1B}, α_{1C}, α_{2A}, α_{2B} и α_{2C}, а тип бета — на β_1, β_2, β_3 и β_4. Эти рецепторы по-разному распределены в ЦНС и периферических тканях.

Классификация адренорецепторов исходно базируется на сравнительной силе эффектов их различных агонистов и антагонистов. В целом α-рецепторы сильнее активируются норадреналином, чем адреналином, тогда как β-рецепторы, наоборот, сильнее активируются адреналином (см. табл. 12.3). Физиологические эффекты, опосредуемые этими рецепторами, суммированы в табл. 12.4.

Адренорецепторы представляют собой трансмембранные белки с N-концевым внеклеточным и С-концевым внутриклеточным доменами. Все адренорецепторы содержат по семь трансмембранных гидрофобных участков (см. рис. 2.2). Аминокислотные последовательности этих участков в разных рецепторах высокогомологичны; специфичность связывания агонистов определяется различиями в строении лишь пятого и шестого трансмембранных доменов. От различий пятого и седьмого доменов зависит сопряжение рецепторов с разными G-белками (связывающими гуаниловые нуклеотиды). G-белки состоят из α-, β- и γ-субъединиц, строение которых в разных G-белках различается. При связывании гормона с рецептором β- и γ-субъединицы G-белка диссоциируют, а ГДФ на α-субъединице заменяется на ГТФ. Связанная с ГТФ α-субъединица активирует пострецепторные пути проведения гормонального сигнала (рис. 12.5).

Таблица 12.3. Типы и подтипы рецепторов катехоламинов[1]

Рецептор	Относительная активность агонистов	Эффект	Локализация генов на хромосомах
Тип альфа$_1$	Норадреналин > адреналин	↑ ИФ$_3$, ДАГ (общий для всех альфа$_1$-рецепторов)	
Альфа$_{1A}$			5
Альфа$_{1B}$			8
Альфа$_{1C}$			20
Тип альфа$_2$	Норадреналин > адреналин; клонидин	↓ цАМФ; ↑ K^+-каналов; ↓ Ca^{2+}-каналов	
Альфа$_{2A}$			10
Альфа$_{2B}$	Норадреналин > адреналин	↓ цАМФ; ↓ Ca^{2+}-каналов	2
Альфа$_{2C}$		↓ цАМФ	4
Тип бета	Адреналин > норадреналин; изопротеренол; добутамин	↑ цАМФ	
Бета$_1$			10
Бета$_2$	Адреналин >>> норадреналин; тербуталин	↑ цАМФ	5
Бета$_3$ и предположительно бета$_4$	BRL37344; CGP12177A	↑ цАМФ	8

[1] *Katzung B.* (editor): Basic and Clinical Pharmacology, 9th ed. McGraw-Hill, 2004. (Адаптировано с разрешения.)

Таблица 12.4. Рецепторы катехоламинов: локализация и результаты активации

Тип рецептора	Тканевая локализация	Результат активации
Альфа$_1$	Гладкомышечная оболочка сосудов	Вазоконстрикция (повышение артериального давления)
	Печень	Стимуляция гликогенолиза и глюконеогенеза
	Глаза	Сокращение цилиарных мышц (расширение зрачка)
	Кожа	Сокращение пиломоторных мышц («волосы дыбом»)
	Предстательная железа	Сокращение
	Матка	Сокращение
Альфа$_2$	Островковые клетки поджелудочной железы	Снижение секреции инсулина и глюкагона
	Тромбоциты	Повышение агрегации
	Адипоциты	Торможение липолиза
	Преганглионарные и постганглионарные нервы	Снижение секреции нейротрансмиттеров (ингибирование по механизму отрицательной обратной связи)
Бета$_1$	Миокард	Повышение силы и частоты сокращений
	Почки (юкстагломерулярный аппарат)	Стимуляция секреции ренина
	Большинство тканей	Стимуляция калоригенеза
	Нервы	Ускорение проводимости
Бета$_2$	Гладкие мышцы кишечника	Торможение перистальтики
		Повышение тонуса сфинктеров
	Гладкие мышцы бронхиол	Расслабление
	Печень	Стимуляция гликогенолиза и глюконеогенеза
	Островковые клетки поджелудочной железы	Стимуляция секреции инсулина и глюкагона
	Жировая ткань	Активация липолиза
	Мышцы	Повышение захвата K^+ (предотвращение гиперкалиемии)
	Печень и почки	Стимуляция превращения T_4 в T_3
	Гладкая мышца матки	Расслабление матки
Бета$_3$	Адипоциты	Стимуляция липолиза
Дофаминовые$_1$	Гладкомышечная оболочка почечных артерий	Расслабление почечных артерий
Дофаминовые$_2$	Нервные окончания	Регуляция секреции нейротрансмиттеров

А. Альфа-адренорецепторы

Альфа$_1$-рецепторы расположены на постсинаптической мембране клеток органов-мишеней и, как правило, опосредуют вазоконстрикцию, сокращение других гладких мышц и расширение зрачка. Норадреналин обладает несколько большим сродством к этим рецепторам, чем адреналин. При связывании агониста с α_1-рецепторами от G_q-белка отсоединяется альфа-субъединица, которая активирует фосфолипазу С. Этот фермент катализирует превращение фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата в инозитол-1,4,5-трифосфат (ИФ$_3$) и диацилглицерин (ДАГ). ИФ$_3$ стимулирует высвобождение кальция из внутриклеточных депо, вызывая физиологические реакции клеток. ДАГ активирует протеинкиназу С, которая фосфорилирует ряд белков, инициирующих или поддерживающих эффекты ИФ$_3$ и ионов кальция (см. рис. 2.5, т. 1). Селективными антагонистами α_1-рецепторов являются празозин и феноксибензамин.

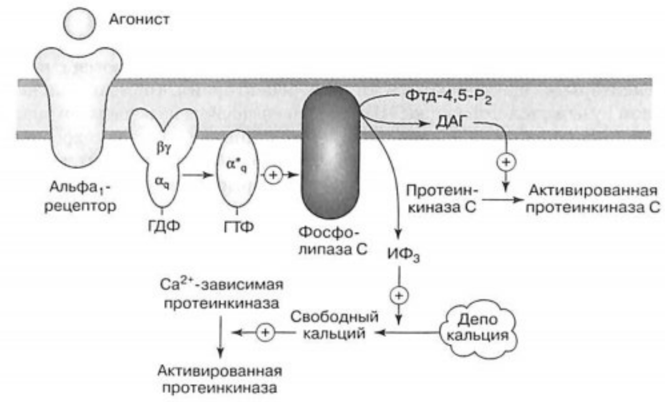


Рис. 12.5. Активация α_1-рецепторов. Связывание катехоламинов с α_1-рецепторами приводит к отделению α-субъединицы Gq-белка, которая активирует фосфолипазу С. Последняя усиливает образование ИФ$_3$ (инозитол-1,4,5-трифосфата) и ДАГ (диацилглицерина) из фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата (Фтд-4,5-Р$_2$). ИФ$_3$ стимулирует выход Ca^{2+} из внутриклеточных депо, повышая его концентрацию в цитоплазме. Ca^{2+} активирует Ca^{2+}-зависимые протеинкиназы, которые фосфорилируют свои субстраты. ДАГ активирует протеинкиназу С. Дополнительные результаты активации α_1-рецепторов см. в тексте. (*Katzung B.* (editor): Basic & Clinical Pharmacology, 9th ed. McGraw-Hill, 2004. Воспроизведено с разрешения.)

Альфа$_2$-рецепторы локализованы на пресинаптической мембране окончаний симпатических нервов. Норадреналин и адреналин взаимодействуют с этими рецепторами, что по механизму отрицательной обратной связи тормозит выделение нейротрансмиттера из нервных окончаний. Альфа$_2$-рецепторы присутствуют также на тромбоцитах и на постсинаптической мембране адипоцитов, гладких мышц и клеток ЦНС.

В головном мозге α_2-рецепторы обнаружены в голубом пятне *(locus ceruleus)*, коре больших полушарий и лимбической системе. Стимуляция α_2-рецепторов постсинаптических мембран также тормозит выделение норадреналина. Агонистом центральных α_2-рецепторов является клонидин.

Связывание агонистов с α_2-рецепторами приводит к отделению альфа-субъединицы от G_i-белка. Эта субъединица ингибирует аденилатциклазу и снижает продукцию цАМФ. Селективным антагонистом α_2-рецепторов является йохимбин, тогда как фентоламин блокирует как α_1-, так и α_2-рецепторы.

Б. Бета-адренорецепторы

Бета-адренорецепторы представляют собой гликопротеины, расположенные на постсинаптической мембране клеток органов-мишеней. Связывание β-рецепторов с агонистами приводит к отсоединению альфа-субъединицы от G_S-белка, которая активирует аденилатциклазу и увеличивает образование цАМФ. Последний активирует протеинкиназу А, фосфорилирующую различные белки, включая ферменты, ионные каналы и рецепторы (см. рис. 2.4, т. 1). Различают три основных подтипа β-адренорецепторов.

Бета$_1$-адренорецепторы локализованы в основном в сердце и почках и активируются норадреналином, адреналином и дофамином, приводя к увеличению частоты сердечных сокращений и минутного объема сердца, а также секреции ренина юкстагломерулярным аппаратом почек и повышению артериального давления (через ренин-ангиотензиновую систему). Трийодтиронин (T_3) увеличивает число β-рецепторов в сердце, что может усиливать сердечные сокращения и способствовать возникновению тахиаритмий.

Бета$_2$-адренорецепторы присутствуют в бронхах, матке, печени и скелетных мышцах, а также в артериолах сердца, легких и скелетных мышц. Активация β_2-рецепторов приводит к усилению гликогенолиза, расширению бронхов, вазодилатации и расслаблению матки (вероятно, за счет фосфорилирования легких цепей миозина). Адреналин активирует β_2-адренорецепторы гораздо сильнее, чем норадреналин. Различия в чувствительности

больных бронхиальной астмой к сальбутамолу и женщин с ожирением к адреналину связаны с полиморфизмом этих рецепторов.

Бета$_3$-адренорецепторы экспрессируются в жировой ткани, желчном пузыре, толстой кишке, ЦНС и сердце. Активация этих рецепторов увеличивает энергозатраты и усиливает липолиз и перистальтику кишечника. У индейцев племени Пима гомозиготная мутация гена β_3-рецепторов ассоциируется с ранним началом сахарного диабета 2-го типа. У гомо- и гетерозигот с полиморфизмом гена β_3-рецептора Трп (64)-Арг снижена активность симпатической нервной системы в покое. Активация β_3-рецепторов в сердце снижает сократимость желудочков за счет увеличения образования оксида азота.

Бета$_4$-адренорецепторы («мнимые» β-рецепторы) кодируются тем же геном и отличаются от других β-рецепторов только своей третичной структурой. Они могут присутствовать в тканях (в частности, в сердце), в которых экспрессируются другие β-рецепторы.

В. Рецепторы дофамина

Дофаминергические рецепторы локализованы в ЦНС, пресинаптических окончаниях симпатических нервов, гипофизе, сердце, почках, мезентериальных сосудах и других местах. Известно пять подтипов дофаминергических рецепторов (D_1–D_5). Рецепторы D_1 связывают дофамин с бóльшим сродством, чем галоперидол, тогда как рецепторы D_2 — наоборот. Эффекты стимуляции D_1-рецепторов, расположенных на постсинаптических мембранах клеток головного мозга, опосредуются активацией аденилатциклазы. В гипофизе же экспрессируются D_2-рецепторы, которые ингибируют продукцию цАМФ, открывают калиевые каналы и тормозят поступление кальция в клетки.

Дофамин, секретируемый гипоталамусом, попадает в венозное сплетение, питающее гипофиз, и угнетает секрецию пролактина лактотрофами. Подобно этому, гипофизарную секрецию пролактина ингибируют дофаминергические вещества (такие как каберголин, бромокриптин и перголид).

Регуляция симпатоадреналовой активности

Симпатоадреналовая активность определяется в основном скоростью секреции катехоламинов. Однако более тонкая регуляция этой активности осуществляется на рецепторном и пострецепторном уровнях.

Как отмечено выше, норадреналин и адреналин, выделяющиеся при стимуляции симпатических нервов, связываются с пресинаптическими α-рецепторами, тормозя дальнейшее выделение норадреналина из нервных окончаний. Вместе с катехоламинами из нейросекреторных гранул выделяется ХгА. Его фрагмент, катестатин, блокирует холинергические рецепторы симпатических нейронов, снижая, тем самым, симпатоадреналовую активность.

Связывание агонистов с адренорецепторами уменьшает число последних на поверхности эффекторных клеток (так называемая «снижающая регуляция»). В отличие от этого, антагонисты катехоламиновых рецепторов не уменьшают их экспрессии на поверхности клеток-мишеней.

Механизмы «снижающей регуляции» отчасти выяснены. Например, фосфорилирование β-рецепторов рецепторной киназой приводит к их секвестрации в мембранных пузырьках, интернализации и распаду. Фосфорилирование рецепторов увеличивает также их сродство к β-аррестину, еще одному регуляторному белку, который препятствует взаимодействию рецептора с $G_S\alpha$.

Тиреоидные гормоны увеличивают число β-адренорецепторов в миокарде. Эстрогены увеличивают число α-рецепторов в миометрии, а также повышают сродство некоторых сосудистых α-рецепторов к норадреналину.

Присутствие адренорецепторов на поверхности большинства клеток организма подчеркивает регуляторное значение периферической симпатической нервной системы. Гормоны же мозгового вещества надпочечников оказывают гораздо более генерализованное влияние. Кроме того, секреция катехоламинов мозговым веществом надпочечников значительно возрастает только при стрессе или резком нарушении гомеостаза.

Эффекты катехоламинов, циркулирующих в крови (рис. 12.5 и 12.6)

Дофамин играет важнейшую роль в качестве центрального нейротрансмиттера и предшественника норадреналина. Однако в крови его концентрация значительно меньше, чем других катехоламинов. Присутствие дофамина в моче обусловлено в основном высокой активностью ДОФА-декарбоксилазы в почках. При повышении уровня дофамина в сыворотке он взаимодействует с сосудистыми D_1-рецепторами, вызывая вазодилатацию и увеличение почечного кровотока.

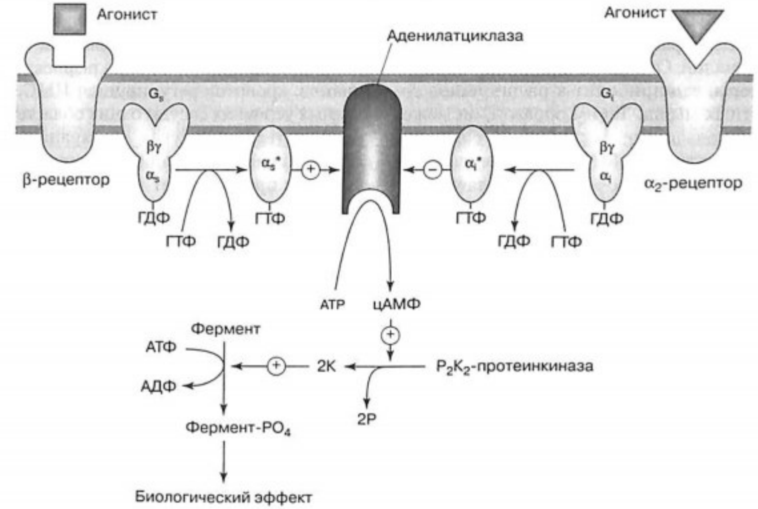


Рис. 12.6. Активация β-адренергических реакций. Связывание агонистов с β-адренорецепторами приводит к активации стимуляторного G-белка (G_S), сопровождающейся его диссоциацией на βγ- и α_S-субъединицы. Последняя (связанная с ГТФ) прямо активирует аденилатциклазу, ускоряя синтез цАМФ. Лиганды α_2-адренорецепторов вызывают диссоциацию ингибиторного G-белка (G_i) на α_i- (связанную с ГТФ) и βγ-субъединицы. Механизм угнетения аденилатциклазы этими субъединицами неизвестен. Циклический АМФ (цАМФ) взаимодействует с регуляторной субъединицей (Р) цАМФ-зависимой протеинкиназы, что приводит к освобождению активной каталитической субъединицы (К). Последняя фосфорилирует специфические белковые субстраты, изменяя их активность. Каталитические субъединицы фосфорилируют также белок, связывающий цАМФ-чувствительный элемент ДНК (CREB), который модулирует экспрессию генов. (*Katzung B.C.* (editor): Basic & Clinical Pharmacology, 9th ed. McGraw-Hill, 2004. Воспроизведено с разрешения.)

Активация сосудистых α_1-рецепторов и сужение сосудов происходит лишь при очень высокой концентрации дофамина в сыворотке.

Норадреналин синтезируется в мозговом веществе надпочечников, симпатических параганглиях, головном мозге и нервных клетках спинного мозга. Однако наибольшее количество норадреналина присутствует в синаптических пузырьках постганглионарных симпатических нервов, иннервирующих сердце, слюнные железы, гладкие мышцы сосудов, печень, селезенку, почки и скелетные мышцы. Один симпатическйй аксон может образовывать до 25 000 синаптических окончаний; норадреналин синтезируется и запасается в секреторных гранулах каждого нервного окончания, контактирующего с клеткой-мишенью.

Норадреналин активирует α_1-адренорецепторы, что увеличивает приток кальция в клетку-мишень. Альфа$_1$-рецепторы присутствуют на сосудах, питающих сердце, расширяющую зрачок мышцу и гладкие мышцы. Активация α_1-адренорецепторов приводит к расширению зрачков, повышению артериального давления, усилению сердечных сокращений и потоотделения из апокринных «стрессовых» потовых желез (не принимающих участия в терморегуляции). Эти железы расположены на ладонях, подмышками и на лбу. Активация β-адренорецепторов норадреналином сопровождается притоком кальция в клетки-мишени. Норадреналин обладает высоким сродством к β_1-адренорецепторам и увеличивает силу и частоту сердечных сокращений, противодействуя эффекту одновременной стимуляции блуждающего нерва. Сродство норадреналина к β_2-адренорецепторам, опосредующим вазодилатацию и гликогенолиз в печени, существенно меньше; гиперметаболизм и гипергликемия развиваются лишь при высоких концентрациях этого катехоламина. Норадреналин активирует и β_3-рецепторы жировых клеток, вызывая липолиз с повышением уровня свободных жирных кислот в сыворотке.

Адреналин также взаимодействует с α_1- и β_1-адренорецепторами, вызывая те же эффекты, что и норадреналин. Однако адреналин активирует и β_2-рецепторы, что приводит к расширению сосудов скелетных мышц. Таким образом, он может вызывать как повышение, так и (редко) снижение артериального давления. Мощным стимулятором мозгового вещества надпочечников является гипогликемия; адреналин усиливает гликогенолиз в печени. Одновременно усиливается и липолиз, возрастает уровень свободных жирных кислот в сыворотке и возрастает основной обмен. Адреналин плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, но при высокой концентрации в сыворотке влияет на гипоталамус, вызывая неприятные ощущения (вплоть до страха надвигающейся смерти). Эти эффекты отличаются от действия амфетаминов некатехоламиновой структуры, которые легче проникают в ЦНС и оказывают иные влияния на психику.

Физиологические эффекты

А. Сердечно-сосудистые

Катехоламины (особенно адреналин) повышают частоту и силу сердечных сокращений и увеличивают раздражимость миокарда, действуя в основном через β_1-адренорецепторы. Регуляторные влияния катехоламинов на гладкие мышцы сосудов опосредуются преимущественно α_1-, α_2- и β_2-рецепторами. Через α_1-рецепторы катехоламины вызывают сокращение этих мышц. Хотя на них присутствуют и β-рецепторы, опосредующие расширение сосудов, более важную роль в механизме вазодилатации играют, по-видимому, другие факторы. Таким образом, при повышении секреции или введении катехоламинов следует ожидать учащения сердцебиений, возрастания минутного объема сердца и сужения периферических сосудов, что приводит к повышению артериального давления. Однако увеличение артериального давления рефлекторно усиливает парасимпатические влияния блуждающего нерва, вследствие чего частота сердцебиений и минутный объем могут снижаться. Эти эффекты особенно характерны для норадреналина, тогда как действие адреналина зависит от исходного тонуса гладких мышц сосудов. При повышенном их тонусе небольшие количества адреналина могут расслаблять эти мышцы, снижая среднее артериальное давление, несмотря на повышение частоты сердечных сокращений и минутного объема сердца. Однако при исходно сниженном тонусе гладкомышечной оболочки сосудов адреналин повышает среднее артериальное давление. Помимо рефлекторных механизмов, кровоток регулируется ЦНС, и в определенных условиях сосуды одних областей тела могут расширяться, а в других — сохранять свой тонус. Центральная организация симпатической нервной системы предполагает возможность дискретной регуляции просвета сосудов, тогда как стресс генерализованно стимулирует эту систему, приводя к выбросу катехоламинов в кровь. Введение катехоламинов сопровождается быстрым уменьшением объема плазмы, что, вероятно, является приспособительной реакцией на сужение артериального и венозного сосудистого ложа.

Б. Внесосудистые гладкие мышцы

Катехоламины влияют также на гладкие мышцы других тканей, вызывая сокращение (через α_1-рецепторы) или расслабление (через β_2-рецепторы) матки, расслабление кишечника и мочевого пузыря (через β_2-рецепторы), сокращение мочевого пузыря и кишечных сфинктеров (через α_1-рецепторы), расслабление трахеи (через β_2-рецепторы) и расширение зрачков (через α_1-рецепторы).

В. Метаболические эффекты

Катехоламины повышают потребление кислорода и теплопродукцию. Этот эффект опосредуется β_1-рецепторами, но его механизм остается неизвестным. Катехоламины стимулируют также мобилизацию запасов глюкозы и жира. Гликогенолиз в сердечной мышце и печени обеспечивает возможность утилизации углеводов. Липолиз в жировой ткани с увеличением уровня свободных жирных кислот и глицерина в крови создает возможность утилизации этих соединений другими органами. Эти метаболические эффекты катехоламинов у человека реализуются через β-рецепторы.

Концентрации катехоламинов в плазме, необходимые для проявления некоторых их сердечно-сосудистых и метаболических эффектов у человека, указаны в табл. 12.5.

Катехоламины влияют на экскрецию воды, натрия, калия, кальция и фосфата с мочой. Стимуляция β_1-рецепторов увеличивает секрецию ренина юкстагломерулярным аппаратом почек, активируя, тем самым, ренин-ангиотензиновую систему. Это приводит к усилению секреции альдостерона. Однако механизмы и значение всех этих сдвигов остаются неясными.

Таблица 12.5. Примерные концентрации адреналина и норадреналина в плазме, вызывающие гемодинамические и метаболические эффекты[1]

Показатель	Норадреналин	Адреналин
Систолическое артериальное давление	↑ 2500 пг/мл (15 нмоль/л)	↑ 500 пг/мл (3 нмоль/л)
Диастолическое артериальное давление	↑ 2500 пг/мл (15 нмоль/л)	↓ 500 пг/мл (3 нмоль/л)
Частота пульса	↓ 2500 пг/мл (15 нмоль/л)	↑ 250 пг/мл (1,5 нмоль/л)
Уровень глюкозы в плазме	↑ 2500 пг/мл (15 нмоль/л)	↑ 250–500 пг/мл (1,5–3 нмоль/л)

[1] *Silverberg A.B. et al.*: Am J Physiol. 1978; 234: E252; и *Clutter W.E. et al.*: J Clin Invest. 1980; 66: 94.

Регуляция секреции других гормонов

Дофамин представляется собой пролактин-ингибирующий гормон; секреция гипоталамических рилизинг гормонов также, по-видимому, контролируется симпатической нервной системой. На периферии симпатическая нервная система (через почечные нервы и катехоламины крови) регулирует секрецию ренина юкстагломерулярным аппаратом почек. Катехоламины усиливают секрецию ренина, действуя через β_1-рецепторы. На фоне блокады α-адренорецепторов стимуляция β-рецепторов усиливает секрецию инсулина островковыми β-клетками поджелудочной железы. Однако, действуя через α-адренорецепторы, норадреналин или адреналин ингибируют секрецию инсулина. Аналогичные изменения наблюдаются и в секреции глюкагона α-клетками поджелудочной железы. Действуя через β-рецепторы, катехоламины стимулируют секрецию тироксина, кальцитонина, паратгормона и гастрина.

Хромогранин А (ХгА)

Хромогранины представляют собой кислые одноцепочечные гликопротеины, присутствующие в нейросекреторных гранулах. Различают хромогранины А (ХгА), В (секретогранин I) и С (секретогранин II). Ген ХгА у человека расположен на хромосоме 14 и кодирует пептид из 431–445 аминокислотных остатков. При низком pH или высокой концентрации кальция молекулы ХгА образуют агрегаты, которые способствуют формированию секреторных пузырьков и накоплению в них гормонов.

ХгА является, как бы, прогормоном. Эндопептидазы расщепляют его на пептиды меньших размеров. N-концевые фрагменты ХгА — вазостатин I (ХгА 1–76) и вазостатин II (ХгА 1–115) — препятствуют сужению сосудов. Кроме того, из ХгА образуется катестатин (ХгА 352–372), который блокирует рецепторы ацетилхолина и, тем самым, снижает активность симпатоадреналовой системы.

ХгА вырабатывается не только в мозговом веществе надпочечников, но и вне этих желез — в нейроэндокринных клетках, секретирующих пептидные гормоны. Он обнаруживается в гипофизе, околощитовидных железах, ЦНС и в клетках островков поджелудочной железы.

Адреномедуллин

Адреномедуллин (АМ) был впервые выделен из ткани феохромоцитомы, что и послужило причиной ошибочного названия этого вещества. Оно вырабатывается не только в мозговом, но и в корковом веществе надпочечников (в клубочковой зоне), а также во многих других тканях. На самом деле, надпочечники служат лишь минорным источником АМ крови. АМ (состоящий из 52 аминокислотных остатков) представляет собой продукт расщепления препроадреномедуллина, который кодируется геном, расположенным на хромосоме 11. По своей структуре АМ гомологичен кальцитониноподобному пептиду (КПП) и действует как через рецепторы КПП 1-го типа, так и через свои собственные рецепторы. Взаимодействие АМ с рецепторами, сопряженными с G-белком, приводит к активации аденилатциклазы и повышению внутриклеточного уровня цАМФ.

Эффекты АМ разнообразны. В надпочечниках он, по-видимому, тормозит секрецию альдостерона. АМ секретируется также сердечной мышцей, легкими, почками, головным мозгом, а также эндотелием сосудов, вызывая их расширение. Это вещество

оказывает и натрийуретическое действие, выделяясь миокардом при застойной сердечной недостаточности. АМ стимулирует рост феохромоцитом и многих других опухолей, тормозит апоптоз опухолевых клеток и подавляет иммунные реакции против них.

В ряде тканей присутствует N-концевой фрагмент АМ, проадреномедуллин, состоящий из 20 аминокислотных остатков. Этот пептид снижает артериальное давление. Однако его действие обусловлено угнетением передачи нервных импульсов в окончаниях симпатических нервов, а не прямым расслаблением гладких мышц сосудов.

ДРУГИЕ ГОРМОНЫ, СЕКРЕТИРУЕМЫЕ МОЗГОВЫМ ВЕЩЕСТВОМ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Хромаффинные клетки мозгового вещества надпочечников и периферические симпатические нейроны синтезируют и секретируют опиоидные пептиды, включая мет- и лей-энкефалин. Эти вещества запасаются в секреторных гранулах вместе с катехоламинами. Они присутствуют также в окончаниях волокон, иннервирующих мозговое вещество надпочечников, и могут снижать симпатическую активность.

В мозговом веществе надпочечников вырабатывается и вазопрессин. Здесь же присутствуют и его рецепторы (V1a и V1b), через которые, как полагают, вазопрессин регулирует секрецию катехоламинов. В экстрактах мозгового вещества надпочечников обнаруживается также кортикотропин-рилизинг гормон (КРГ), рилизинг-гормон гормона роста (РГГР), соматостатин и пептид гистидин-метионин. Все эти и другие активные пептиды секретируются опухолями мозгового вещества надпочечников и обусловливают некоторые симптомы таких опухолей, но их функция в норме остается неясной.

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ МОЗГОВОГО ВЕЩЕСТВА НАДПОЧЕЧНИКОВ

ГИПОФУНКЦИЯ МОЗГОВОГО ВЕЩЕСТВА НАДПОЧЕЧНИКОВ (НЕДОСТАТОЧНОСТЬ АДРЕНАЛИНА)

Адреналин вырабатывается только в мозговом веществе надпочечников и является основным катехоламином, секретируемым этими железами. Двусторонняя адреналэктомия, туберкулез надпочечников или кровоизлияние в них приводят к недостаточности адреналина.

Дефицит адреналина характерен также для больных с недостаточностью кортизола (чем бы она ни вызывалась), поскольку для транскрипции фермента ФЭМТ, катализирующего превращение норадреналина в адреналин, необходима высокая местная концентрация кортизола. Так, дефицит адреналина обнаруживается у больных с вторичной надпочечниковой недостаточностью (обусловленной снижением секреции АКТГ), врожденной гипоплазией надпочечников и врожденной недостаточностью ферментов синтеза кортизола (врожденной гиперплазией надпочечников).

Вегетативная недостаточность

Секреция адреналина мозговым веществом надпочечников нарушена и при вегетативной недостаточности, которая часто наблюдается у больных с давним сахарным диабетом 1-го типа. Диабетическая автономная нейропатия может быть следствием как токсического влияния глюкозы, так и аутоиммунных процессов. В одном из исследований комплементфиксирующие антитела против симпатических ганглиев обнаруживались у 52% больных среднего возраста с сахарным диабетом 1-го типа, а у 35% имелись антитела к мозговому веществу надпочечников. Это сопровождалось лишь незначительным замедлением восстановления уровня сахара в плазме после гипогликемии, вызванной инсулином (рис. 12.7). Однако недостаточность реакции мозгового вещества надпочечников на гипогликемию при одновременном нарушении реакции глюкагона резко усиливала последствия острой гипогликемии, что было связано не только с медленным восстановлением уровня глюкозы, но и с отсутствием симптомов тревоги (см. гл. 8 и 9). Состояния, сопровождающиеся вегетативной недостаточностью, перечислены в табл. 12.6.

У здорового человека при переходе из положения лежа в положение стоя возникает ряд физиологических адаптивных реакций, направленных на сохранение артериального давления и кровоснабжения головного мозга. Первоначальное снижение артериального давления стимулирует барорецепторы, включающие центральные рефлекторные механизмы сужения артериального и венозного ложа, повышения минутного объема сердца и усиления секреции ренина и вазопрессина. Нарушение этого автономного рефлекса в афферентном, центральном

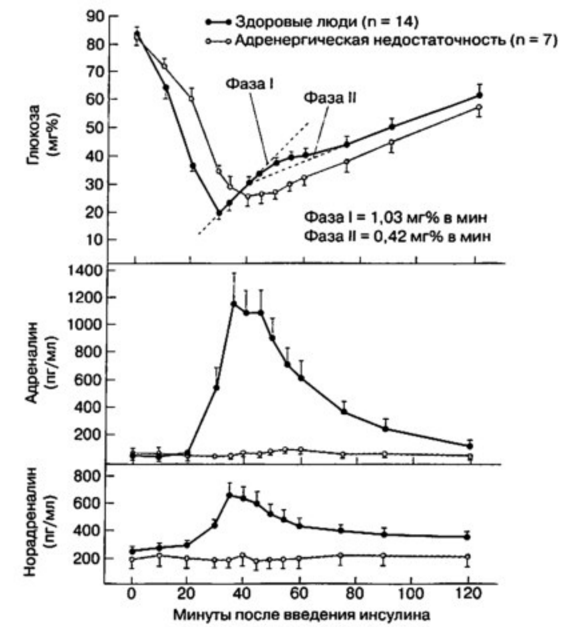


Рис. 12.7. Уровни глюкозы, адреналина и норадреналина в плазме (M ± m) после введения инсулина здоровым людям и больным с идиопатической ортостатической гипотензией в отсутствие реакции адреналина. (*Polinsky R.J. et al.:* The adrenal medullary response to hypoglycemia in patients with orthostatic hypotension. J Clin Endocrinol Metab. 1980; 51: 1404. Воспроизведено с разрешения.)

или эфферентном звене обусловливает вегетативную недостаточность.

Таблица 12.6. Состояния, сопровождающиеся вегетативной недостаточностью

Семейная вегетативная дисфункция (недостаточность транспортера норадреналина)
Синдром Шая–Дрейджера
Болезнь Паркинсона
Спинная сухотка
Сирингомиелия
Нарушения мозгового кровообращения
Сахарный диабет
Идиопатическая ортостатическая гипотензия
Симпатэктомия
Лекарственные средства: гипотензивные препараты, антидепрессанты

Устранение симптомов ортостатической гипотензии требует поддержания достаточного объема циркулирующей крови. Если физические меры (сон с приподнятым изножьем кровати или сдавливающие повязки) не помогают, то можно использовать фармакологические средства. Применяют вещества, суживающие сосуды (эфедрин, фенилэфрин, метараминол, ингибиторы МАО, леводопа, пропранолол и индометацин), но средством, наиболее эффективно увеличивающим сосудистый объем, является флудрокортизон. Многим больным помогает также октреотид в сочетании с адренергическим агонистом мидодрином.

ГИПЕРФУНКЦИЯ МОЗГОВОГО ВЕЩЕСТВА НАДПОЧЕЧНИКОВ

Гиперфункция мозгового вещества надпочечников играет незначительную роль в патогенезе гипертонической болезни.

Норадреналин *может* повышать артериальное давление за счет увеличения минутного объема сердца, повышения периферического сосудистого сопротивления (сужения артериол) и стимуляции секреции ренина почками (увеличения уровня ангиотензина II в крови).

ФЕОХРОМОЦИТОМА

Феохромоцитомы относят к редким опухолям. По данным Национального шведского регистра рака, феохромоцитомы ежегодно обнаруживаются примерно у 2 больных на 1 миллион населения. Однако результаты аутопсий, проводимых в клинике Мейо (США), свидетельствуют о большей частоте этих опухолей: от 250 до 1300 случаев на миллион вскрытий. В 61% таких случаев больные при жизни страдали артериальной гипертонией. Примерно у 91% имелись типичные, хотя и неспецифические симптомы, связанные с секреторной активностью феохромоцитом. У многих имели место неклассические симптомы (боли в животе, рвота, одышка, сердечная недостаточность, артериальная гипотония) или смерть наступала внезапно (табл. 12.7). Таким образом, подавляющее большинство феохромоцитом при жизни не диагностируется. Это обусловлено «многоликостью» симптоматики таких опухолей, и требует от врачей особой настороженности при дифференциальной диагностике многих заболеваний. Феохромоцитомы встречаются у лиц обоего пола и в любом возрасте, но чаще всего от 30 до 60 лет.

Артериальная гипертония (давление выше 140/90 мм рт. ст.) — крайне распространенное состояние. Ею страдают более 20% взрослого населения США и более 50% людей старше 60 лет. Среди всех больных с артериальной гипертонией частота феохромоцитом составляет менее 0,1%, но среди больных с кризовым или тяжелым течением гипертонии, а также при наличии подозрительных симптомов (головная боль, сердцебиения, приступы потливости или необъяснимые боли в животе или груди) феохромоцитомы выявляются значительно чаще (табл. 12.8 и 12.9).

Феохромоцитомы, как правило, локализуются в надпочечниках (в 90% случаев у взрослых и 70% — у детей). Надпочечниковые феохромоцитомы в 90% случаев односторонние и чаще расположены в правом (65%), чем в левом (35%) надпочечнике. Правосторонние феохромоцитомы чаще обусловливают приступообразную, а не постоянную артериальную гипертонию, тогда как левосторонние — наоборот. Двусторонние надпочечниковые феохромоцитомы обнаруживаются у 10% взрослых больных и 35% детей. Они особенно часто (в 24% случаев) встречаются среди больных с семейными синдромами, обусловленными определенными зародышевыми мутациями (см. ниже).

Таблица 12.7. Причины смерти больных с нераспознанной феохромоцитомой

Инфаркт миокарда
Инсульты
Аритмии сердца
Шок
Почечная недостаточность
Расслаивающая аневризма аорты

Таблица 12.8. Состояния, позволяющие предполагать феохромоцитому

Артериальная гипертония у лиц молодого возраста
Артериальная гипертония с симптомами:
Перечисленными в табл. 12.9
Потеря веса
Судороги
Ортостатическая гипотензия
Необъяснимый шок
Феохромоцитома или медуллярный рак щитовидной железы в семейном анамнезе
Нейрофиброматоз и другие нервно-кожные синдромы
Множественные невромы слизистых
Гипергликемия
Кардиомиопатия
Резкие перепады артериального давления
Феохромоцитома в семейном анамнезе
Шок или резкое повышение артериального давления при:
наркозе
родах
хирургических операциях
инвазивных исследованиях
необходимости применения гипотензивных средств
Рентгенологические признаки объемного процесса в надпочечниках

Таблица 12.9. Частые симптомы при артериальной гипертонии, обусловленной феохромоцитомой

Симптомы во время или после приступа
Головная боль
Потливость
Усиленные сокращения сердца с тахикардией или без нее
Тревога или страх смерти
Тремор
Упадок сил
Тошнота и рвота
Боли в животе или груди
Нарушения зрения
Одышка
Симптомы между приступами
Повышенная потливость
Холодные руки и ноги
Потеря веса
Запор
Патоморфология феохромоцитом и аналогичных опухолей

В типичных случаях феохромоцитомы инкапсулированы. Иногда они окружены псевдокапсулой (капсулой самого надпочечника). Консистенция их плотная. Кровоизлияния могут придавать им пестрый или темно-красный цвет. В немногих случаях из-за накопления нейромеланина (метаболита катехоламинов) они выглядят черными. В крупных опухолях часто обнаруживаются участки геморрагического некроза с кистозной дегенерацией; в стенках кист могут присутствовать жизнеспособные опухолевые клетки. Нередко наблюдаются очаги обызвествления. Феохромоцитомы могут прорастать в соседние органы, а также в надпочечниковую и нижнюю полую вену, что приводит к попаданию раковых клеток в легкие. Размеры феохромоцитом колеблются в очень широких пределах — от микроскопических до огромных (до 3600 г). Масса «средних» опухолей составляет примерно 100 г, а их диаметр — 4,5 см.

Хромаффинные параганглиомы — это вненадпочечниковые феохромоцитомы, развивающиеся из симпатических ганглиев (рис. 12.8). На их долю приходится около 10% феохромоцитом у взрослых и около 30% — у детей. Примерно 70% таких опухолей локализуется в брюшной полости — вблизи почек или вокруг аорты, а также в области мочевого пузыря. Забрюшинные параганглиомы в 30–50% случаев являются злокачественными и проявляются болями или объемными процессами. Они метастазируют в печень, легкие, лимфоузлы и кости. В 30% случаев параганглиомы локализуются в грудной полости — в переднем или заднем средостении или в самом сердце. Параганглиомы средостения (30%) также часто бывают злокачественными и метастазируют в региональные лимфоузлы и кости. Прорастая в соседние ткани, они могут разрушать позвонки и сдавливать спинной мозг и нервные корешки. Тазовые параганглиомы часто прорастают в стенки мочевого пузыря, сдавливают мочеточники и метастазируют в региональные лимфоузлы. Примерно 36–60% параганглиом секретируют норадреналин и норметанефрин, но зависимость продолжительности жизни больных от функционального состояния этих опухолей не установлена. Нефункционирующие параганглиомы обычно сохраняют способность накапливать метайодбензилгуанидин (МЙБГ) или секретировать ХгА. При поражении мочевого пузыря нарушается мочеиспускание. Крупные паранефральные опухоли могут сдавливать почечные артерии, а параганглиомы в области влагалища — вызывать неменструальные кровотечения.

В редких случаях параганглиомы обнаруживаются в ЦНС, включая турецкое седло, края височных костей и область эпифиза. При параганглиомах конского хвоста возможно повышение внутричерепного давления.

Нехромаффинные парасимпатические параганглиомы, как правило, локализуются в области головы и шеи. В отличие от хромаффинных параганглиом, они секретируют катехоламины не больше чем в 5% случаев. Шейные параганглиомы обычно расположены в месте бифуркации сонных артерий (опухоли сонного гломуса). Встречаются также параганглиомы вокруг шейных вен (югулярные), в барабанном сплетении и блуждающем нерве. Шейные параганглиомы проявляются безболезненными припухлостями. Больные с парангиомами барабанного сплетения часто жалуются на нарушение слуха и шум в ушах. Югулярные параганглиомы обычно сопровождаются симптомами выпадения функций черепных нервов. При хирургической резекции таких опухолей возможно повреждение возвратного гортанного нерва и/или развитие синдрома Горнера. Селективная эмболизация сосудов опухоли перед ее резекцией снижает периоперационное кровотечение и улучшает результаты операции. Применение гамма-ножа в некоторых случаях позволяет избежать повреждения нервов.

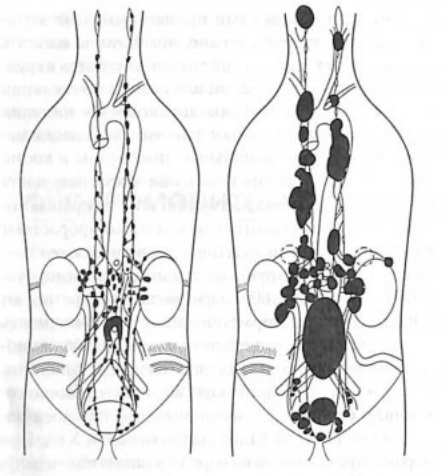


Рис. 12.8. *Слева:* распределение вненадпочечниковой хромаффинной ткани у новорожденных. *Справа:* локализация вненадпочечниковых феохромоцитом, выявленных до 1965 г. (*Coupland R.* Natural History of Chromaffin Cell. Longmans, Green, 1965. Воспроизведено с разрешения.)

Нехромаффинные параганглиомы эмбриологически связаны с хромаффинными симпатическими параганглиомами и при семейных синдромах могут развиваться одновременно с ними. Однако они реже бывают злокачественными, хотя их неагрессивность зачастую обманчива, и через много лет могут возникать рецидивы. Метастазы обнаруживаются в регионалых лимфоузлах, легких и костях. Поэтому всех больных необходимо наблюдать длительное время. Шейные параганглиомы обычно не секретируют больших количеств катехоламинов. Только около 5% таких опухолей обусловливают артериальную гипертонию или другие симптомы, характерные для симпатических параганглиом и феохромоцитом. Тем не менее они часто секретируют ХгА, и повышение его уровня в сыворотке может служить маркером рецидива. Больные с шейными параганглиомами обычно являются носителями зародышевой мутации генов, кодирующих субъединицы сукцинатдегидрогеназы (СДГ), и во всех таких случаях рекомендуется секвенирование генов субъединиц СДГD и СДГB. Носителей зародышевой мутации этих генов необходимо обследовать на присутствие других параганглиом и феохромоцитом (см. ниже).

Нейробластомы, ганглионейробластомы и ганглионевромы — это родственные феохромоцитомам опухоли симпатической нервной системы, которые, вероятно, развиваются из симпатогоний (см. рис. 12.1). Нейробластомы — самые частые злокачественные опухоли новорожденных и третьи по частоте в педиатрической практике. На их долю приходится 15% всех смертельных раковых опухолей у детей. Они развиваются в эмбриональном периоде из постганглионарной симпатической ткани в надпочечниках, на шее, в заднем средостении, забрюшинном пространстве или в тазу и различаются по степени злокачественности. Наиболее агрессивны нейробластомы из незрелых нейробластов, возникающие в очень раннем возрасте. С клинической точки зрения, они гетерогенны, и прогноз зависит от возраста, в котором установлен диагноз. При удалении опухоли у детей до 1 года, особенно в случаях локального процесса, вероятность излечения весьма велика. Некоторые нейробластомы регрессируют спонтанно или дифференцируются в доброкачественные опухоли. Однако в более позднем возрасте при наличии гематогенных метастазов, как и у больных с амплификацией протоонкогена *Myc* (или участка хромосомы 17q21), прогноз очень плохой.

В ганглионейробластомах присутствуют как нейробласты, так и более зрелые ганглиоциты. Эти опухоли развиваются у детей старшего возраста и обычно характеризуются меньшей злокачественностью. Самыми доброкачественными опухолями этой группы являются ганглионевромы, которые состоят из ганглиоцитов и зрелых клеток стромы. Однако течение болезни зависит от характера мутаций в клетках опухоли.

Симптомы нейробластом у детей в большей степени обусловлены ростом самой опухоли, чем секрецией ею катехоламинов. При опухолях, накапливающих ^{131}I–МЙБГ, используют высокие дозы этот препарата. Подходы к лечению включают также хирургическую операцию и химиотерапию, а при метастазах в скелетные мышцы — наружное облучение.

Генетические синдромы, ассоциированные с феохромоцитомами и параганглиомами (табл. 12.10–12.13)

Большинство феохромоцитом — спорадические, хотя в значительном числе этих опухолей обнаруживаются соматические мутации, аналогичные зародышевым (лежащим в основе семейных

синдромов). Исходя из данных семейного анамнеза, раньше полагали, что лишь у 10% больных такие опухоли составляют часть генетических синдромов. Однако с внедрением методов генетического анализа выяснилось, что 20–30% больных с феохромоцитомами и параганглиомами являются носителями зародышевых мутаций, обусловливающих развитие семейных синдромов. Так, примерно у 9% больных с односторонней феохромоцитомой, у которых опухоль кажется спорадической, обнаруживаются мутации гена *VHL* (ген болезни Гиппеля–Линдау). Поэтому генетический анализ рекомендуется проводить у всех больных с феохромоцитомой или параганглиомой, особенно при вненадпочечниковых параганглиомах, многоочаговых опухолях, при появлении симптомов в молодом возрасте (до 50 лет) или при наличии таких опухолей в семейном анамнезе. Генетические исследования проводят также у больных с другими проявлениями наследственных синдромов, пытаясь обнаружить мутации протоонкогена *RET* (синдром МЭН II), генов *VHL* (болезнь Гиппеля–Линдау), *NF-1* (нейрофиброматоз) и генов СДГ (СДГB, СДГD и СДГC).

А. Множественная эндокринная неоплазия 2-го типа (МЭН II; см. гл. 23)

В основе аутосомно-доминантного синдрома МЭН II (медуллярный рак щитовидной железы, феохромоцитома и ряд других патологических проявлений) лежит активирующая мутация протоонкогена *RET*, расположенного на хромосоме 10 и кодирующего трансмембранную рецепторную тирозинкиназу, которая экспрессируется в тканях, образующихся из нервного гребня. Различают два подтипа этого синдрома — МЭН IIa (90% случаев) и МЭН IIb (10%). Для больных с синдромом МЭН IIa характерны различные миссенс-мутации, приводящие к замене одной аминокислоты во внеклеточном домене молекулы тирозинкиназы, которые обусловливают ее гомодимеризацию и конститутивную активацию. У больных с синдромом МЭН IIb обнаруживается миссенс-мутация (кодон 918, экзон 16), меняющая структуру внутриклеточного каталитического домена тирозинкиназы и также приводящая к ее конститутивной активации. При обоих подтипах синдрома обычно развиваются феохромоцитомы в надпочечниках; вненадпочечниковые параганглиомы встречаются редко. Артериальная гипертония, как правило, характеризуется пароксизмальным течением. Каждая мутация определяет своеобразный фенотип (возраст

Таблица 12.10. Алгоритм наблюдения за носителями мутаций протоонкогена *RET*

Дважды в год: осмотр и измерение артериального давления, определение уровней метанефрина в плазме, кальция, альбумина (при мутации кодона 634 *RET* — еще и ПТГ) и кальцитонина в сыворотке (при интактной щитовидной железе или ее медуллярном раке)
Ежегодно: определение в суточной моче фракций катехоламинов, метанефринов и креатинина (за исключением маленьких детей)
При повышении уровня кальцитонина в сыворотке после тиреоидэктомии: детальное исследование на медуллярный рак щитовидной железы. Особенно информативны результаты ПЭТ с ^{18}фтордезоксиглюкозой
Перед крупными хирургическими операциями и беременностью: полное биохимическое исследование на феохромоцитому
При аномальных показателях: МРТ или КТ брюшной полости (неионный контраст) с высоким разрешением; ОФЕКТ с ^{123}I–МИБГ

Таблица 12.11. Алгоритм наблюдения за носителями мутаций гена *VHL*

Дважды в год: осмотр и измерение артериального давления. Определение уровня норметанефрина в плазме (болезнь Гиппеля–Линдау 2-го типа)
Ежегодно: определение в суточной моче фракций катехоламинов, метанефринов и креатинина (болезнь Гиппеля–Линдау 2-го типа); исследование сетчатки
Ежегодно: УЗИ, а на следующий год МРТ или КТ брюшной полости (с неионным контрастом)
Каждые 2 года: МРТ головного и спинного мозга с внутривенным контрастом (болезнь Гиппеля–Линдау 2А и 2Б типа)
Перед крупными хирургическими операциями и беременностью: полное биохимическое исследование на феохромоцитому
При аномальных показателях: МРТ или КТ брюшной полости (неионный контраст) с высоким разрешением; ОФЕКТ с ^{123}I–МИБГ

начала заболевания и агрессивность медуллярного рака щитовидной железы).

Конститутивную активацию тирозинкиназы вызывают лишь мутации немногих экзонов гена *RET*. Они обычно затрагивают экзоны 10, 11, 13, 14 и 15. Поэтому генетические исследования можно ограничить только этими экзонами. Если мутации

Таблица 12.12. Алгоритм наблюдения за носителями мутаций гена *NF-1*

Дважды в год: физикальное и неврологическое обследование; измерение артериального давления и тщательный осмотр кожи для выявления нейрофибром или их роста
Ежегодно: полный анализ крови и определение фракций метанефринов в плазме: полное офтальмологическое исследование (поля зрения)
Перед крупными хирургическими операциями и беременностью: полное биохимическое исследование на феохромоцитому
При аномальных показателях: МРТ или КТ брюшной полости (неионный контраст) с высоким разрешением; ОФЕКТ с ^{123}I–МИБГ

Таблица 12.13. Алгоритм наблюдения на носителями мутаций генов сукцинатдегидрогеназы (наследование СДГВ и СДГС от матери или отца; наследование СДГD от отца)

Дважды в год: осмотр и измерение артериального давления; определение фракций метанефринов в плазме
Ежегодно: определение фракций метанефринов, катехоламинов и креатинина в суточной моче
Ежегодно: УЗИ шеи и брюшной полости; на следующий год МРТ или КТ (неионный контраст) шеи, грудной, брюшной и тазовой полости
Перед крупными хирургическими операциями и беременностью: полное биохимическое исследование на феохромоцитому
При аномальных показателях: ПЭТ с ^{18}F-дезоксиглюкозой или ^{18}F-дофамином; ОФЕКТ с ^{123}I–МИБГ

в них не обнаруживаются, то в специальных лабораториях проводят секвенирование остальных 15 экзонов. Когда мутация в семье заранее известна, генетический анализ у конкретного больного из этой семьи ограничивается поиском именно данной мутации.

Большинство случаев феохромоцитомы при синдроме МЭН II обусловлено мутациями кодона 634 гена *RET*. Больных с этими мутациями необходимо наблюдать и обследовать особенно тщательно с целью выявления феохромоцитомы. Поскольку в этих случаях такая опухоль развивается в раннем возрасте (около 5 лет), ее поиски нужно начинать с детства, регулярно измеряя артериальное давление и определяя уровень метанефрина в плазме.

Феохромоцитомы характерны для всех семей с синдромом МЭН II, за исключением случаев, ассоциированных с мутациями гена *RET* в кодонах 609, 768, вал804мет и 891. Больных с такими мутациями можно обследовать реже.

Метастазы феохромоцитомы при синдроме МЭН II обнаруживаются примерно лишь в 4% случаев, что связано, вероятно, с ранним выявлением этих опухолей. Двусторонние феохромоцитомы находят почти у 70% больных, но чем раньше начинают обследование, тем чаще можно обнаружить одностороннюю опухоль. После односторонней адреналэктомии феохромоцитома во втором надпочечнике развивается примерно у 50% больных (в среднем через 12 лет). Надпочечниковые феохромоцитомы при синдроме МЭН II секретируют норадреналин и адреналин (и его метаболит метанефрин). Содержание катехоламинов в плазме может быть нормальным, но уровень метанефрина обычно повышен. Поэтому именно этот показатель является лучшим маркером небольших феохромоцитом. В некоторых случаях, однако, феохромоцитому удается обнаружить только при раздельном определении метанефринов, катехоламинов и креатинина в суточной моче.

1. МЭН IIа (синдром Сиппла). При этом синдроме медуллярный рак щитовидной железы выявляется у 95–100% больных, гиперпаратиреоз (вследствие гиперплазии околощитовидных желез) — у 35%, а феохромоцитома или гиперплазия мозгового вещества надпочечников — у 50% (с колебаниями от 6% до 100% в разных семьях). У таких больных очень часто обнаруживается также красный плоский лишай и болезнь Гиршспрунга. Феохромоцитомы обычно возникают в среднем возрасте и далеко не всегда сопровождаются артериальной гипертонией. Анализ протоонкогена *RET* у членов семьи с синдромом МЭН IIа следует проводить до 6-летнего возраста. Это позволяет определить необходимость профилактической тиреоидэктомии и тщательных исследований, направленных на выявление феохромоцитомы и гиперпаратиреоза.

2. МЭН IIb. Этот синдром обычно включает медуллярный рак щитовидной железы, множественные невромы слизистых (заметные на глазах и во рту), утолщение нервов роговицы, ганглионевромы кишечника, марфаноидную внешность и феохромоцитому или гиперплазию мозгового вещества надпочечников. Медуллярный рак щитовидной железы протекает более агрессивно и развивается в более раннем возрасте, чем при синдроме МЭН IIа. Возможность носительства семейной мутации протоонкогена *RET* у больного необходимо проверять сразу же после обнаружения феохромоцитомы. При выявлении такой мутации показана профилактическая тиреоидэктомия. Все носители соответствующей мутации нуждаются в тщательном врачебном наблюдении и обследовании.

Б. Болезнь Гиппеля–Линдау (БГЛ)

БГЛ — наследуется как аутосомно-доминантный признак, обусловливающий предрасположенность его носителей к развитию опухолей многих тканей. Однако феохромоцитома характерна лишь для больных с БГЛ 2-го типа (см. ниже). В отличие от спорадических феохромоцитом, в этих случаях она реже бывает злокачественной, реже локализуется вне надпочечников, чаще возникает с обеих сторон и в более раннем возрасте. Средний возраст ее проявления у больных с БГЛ 2-го типа — 28 лет, а наименьший — 5 лет.

БГЛ встречается с частотой 2–3 случая на 100 000 населения. У больных часто развиваются мультицентрические гемангиобластомы (ангиомы) в сетчатке, мозжечке и спинном мозге, кисты и светлоклеточный рак почек, множественные кисты и нефункционирующие нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. Опухоли эндолимфатического мешочка приводят к потере слуха, головокружениям или атаксии. У многих женщин с БГЛ в яичниках, широкой связке матки, влагалище, шейке матки и половых губах обнаруживаются цистаденомы, вероятно, мезонефрального происхождения. У мужчин их эквивалентом являются цистаденомы придатков яичек.

Для генетического анализа кровь ребенка первой недели жизни (в пробирке с ЭДТА) направляют в лабораторию, где исследуют ДНК лимфоцитов на мутации гена *VHL*. У ребенка, родившегося в семье с БГЛ, ищут уже известную мутацию. При подозрении на БГЛ у ребенка из семьи с неизвестной мутацией проводят прямое секвенирование всей кодирующей области гена *VHL* и участков сплайсинга в поисках точечных мутаций.

Клинический диагноз БГЛ устанавливают в тех случаях, когда у больного из семьи с известной мутацией этого гена развивается одна их опухолей, типичная для данной болезни. В отсутствие БГЛ в семейном анамнезе ее предположительно диагностируют при обнаружении либо двух или более гемангиобластом, либо одной из них в сочетании с феохромоцитомой или светлоклеточным раком почки. БГЛ следует подозревать также у больных с множественными опухолями, проявляющимися в относительно молодом возрасте (меньше 50 лет для феохромоцитомы или гемангиобластомы и меньше 30 лет для светлоклеточного рака почки). В таких случаях необходимо секвенирование гена *VHL*.

Ген *VHL* (супрессор опухолевого роста), локализованный на хромосоме 3 (сегмент 3p26–25), кодирует два разных белка, состоящих из 213 и 160 аминокислотных остатков. Оба они принимают участие в разрушении факторов, индуцируемых гипоксией (HIF-1α и HIF-2α); α-домены этих белков связываются с элонгином, а β-домены — с гидроксилированным HIF (реакция требует присутствия кислорода). Этот комплекс затем присоединяет убиквитин, который облегчает внутриклеточный протеолиз HIF. Таким образом в присутствии кислорода происходит разрушение HIF. Кислородное голодание клеток или отсутствие функциональных продуктов гена *VHL* способствует накоплению HIF. HIF представляют собой факторы транскрипции, индуцирующие синтез фактора роста эндотелия (ФРЭ), эритропоэтина, рецептора эритропоэтина, GLUT-1 и тромбоцитарного фактора роста-В. Все эти белки адаптируют клетки к гипоксии, но их избыток, как полагают, способствует развитию опухолей.

У больных с БГЛ развитие гемангиобластом, кист и светлоклеточного рака почек обычно требует соматических мутаций оставшегося аллеля дикого типа гена *VHL* (потеря гетерозиготности) или гиперметилирования его промотора (так называемое «второе попадание»). Иными словами, достаточное для развития этих опухолей накопление HIF происходит лишь при дефектах обоих аллелей гена *VHL*. Феохромоцитомы же у больных с БГЛ 2-го типа развиваются при нормальном состоянии второго аллеля гена. Отсюда возникло предположение, что некоторые миссенс-мутации этого гена, обусловливающие развитие феохромоцитом, реализуют свое влияние иным механизмом, а именно — путем нарушения связывания синтезируемых белков с фибронектином.

Наследственные (зародышевые) мутации гена *VHL* обнаруживаются в большинстве семей с БГЛ. Примерно в 60% из них находят мутации с потерей функции (в 30% случаев синтезируются укороченные белки, и в 30% — имеют место

крупные делеции гена), что обусловливает БГЛ 1-го типа. Около 40% больных являются носителями миссенс-мутаций, приводящих к замене аминокислот в синтезируемых белках. В этих случаях развивается БГЛ 2-го типа.

У 53% из 36 больных с БГЛ, наблюдаемых во Франции, первыми обнаруженными опухолями были именно феохромоцитомы, которые часто проявлялись в раннем возрасте и в 42% случаев были двусторонними. Одновременно у 11% больных выявлялись параганглиомы. Злокачественные феохромоцитомы имели место у троих из 36 больных; в 18% случаев феохромоцитома была единственным проявлением болезни. Примерно 9% больных с односторонними феохромоцитомами (кажущимися спорадическими) оказались носителями зародышевой мутации гена *VHL*. В некоторых регионах Европы число таких больных достигает 20%, что обусловлено «эффектом основателя» (заменой Тир98Гис в продукте гена *VHL*, так называемой «мутацией Шварцвальда», распространенной в семьях немецкого происхождения).

Феохромоцитомы при БГЛ продуцируют только норадреналин и его метаболит — норметанефрин, уровень которого в плазме в таких случаях обычно возрастает. Поэтому у больных с БГЛ 2-го типа (миссенс-мутации гена *VHL*) следует регулярно определять концентрацию норметанефрина в плазме.

Наибольшую опасность для жизни больных с БГЛ представляет светлоклеточный рак почки. Любая солидная опухоль почки, выявляемая при КТ живота, подлежит удалению. Даже кистозные образования в почках таких больных считаются предраковыми, и их лучше удалять. При выявлении таких образований каждые 6 месяцев необходимо проводить КТ с высоким разрешением, чтобы обнаружить признаки злокачественности: увеличение размеров, неравномерность стенок кист или появление перегородок в них. Носители мутаций гена *VHL* требуют тщательного наблюдения, алгоритм которого суммирован в табл. 12.11.

1. БГЛ 1-го типа. При БГЛ 1-го типа феохромоцитомы не развиваются. Мутации гена *VHL* у них обычно приводят к потере его функции (делеции, сдвиги рамки считывания или синтез укороченных белков).

2. БГЛ 2-го типа. В этих случаях, обусловленных миссенс-мутациями гена *VHL*, феохромоцитомы обычно развиваются. БГЛ 2-го типа разделяют на 3 подтипа:

— **БГЛ 2А типа** (гемангиобластомы и феохромоцитомы, но *низкий* риск развития светлоклеточного рака почек);

— **БГЛ 2В типа** (гемангиобластомы, феохромоцитомы и *высокий* риск развития светлоклеточного рака почек);

— **БГЛ 2С типа** (феохромоцитомы без гемангиобластом или рака почек).

В. Нейрофиброматоз 1-го типа (болезнь Реклингхаузена)

Феохромоцитомы характерны для 0,1–5,7% больных с нейрофиброматозом Реклингхаузена 1-го типа (НФ-1). Большинство этих опухолей не распознается при жизни, поскольку при аутопсии больных с НФ-1 их частота составляет 3,3–13%. Они сходны со спорадическими феохромоцитомами: в 84% случаев обнаруживаются одиночные опухоли в одном надпочечнике, в 10% — двусторонние опухоли; у 6% больных выявляются вненадпочечниковые параганглиомы и у 12% — метастазы или инвазия окружающих тканей.

Феохромоцитомы находят у 20–50% больных НФ-1 с артериальной гипертонией. Поэтому во всех таких случаях необходимо предполагать наличие феохромоцитомы. Соответствующие исследования целесообразно проводить ежегодно вообще у всех больных НФ-1, а в промежутках измерять артериальное давление и выяснить наличие симптомов, характерных для феохромоцитомы (головная боль, потливость, сердцебиения). Искать феохромоцитому у больных НФ-1 следует также перед крупными хирургическими операциями и беременностью.

Феохромоцитомы при НФ-1 могут развиваться в любом возрасте — от младенчества до старости; средний возраст больных к моменту диагноза составляет 42 года. Эти опухоли часто достигают огромных размеров. Удивительно, что у многих больных, несмотря на повышенную секрецию катехоламинов, артериальное давление остается нормальным. При НФ-1 нередко наблюдаются коарктация аорты и дисплазия почечных артерий, что может вызывать артериальную гипертонию, имитируя феохромоцитому.

В основе болезни Реклингхаузена лежит мутация гена *NF-1* (супрессора опухолевого роста), расположенного на хромосоме 17 (сегмент 17q11.2) и кодирующего нейрофибромин (белок из 2818 аминокислотных остатков), который ингибирует белки Ras. Отсутствие нейрофибромина приводит к развитию опухоли. НФ-1 представляет

собой аутосомно-доминантное заболевание (хотя 50% случаев кажутся спорадическими); его частота составляет около 300–400 случаев на 1 000 000 населения. Диагноз обычно устанавливают в детстве или юности на основании клиники, хотя возможен и генетический анализ.

В детстве НФ-1 обычно проявляется глиомами зрительного нерва, ведущими к нарушению зрения, а в подростковом возрасте — плексиформными нейрофибромами. У больных появляются подкожные нейрофибромы и шванномы корешков черепных и спинномозговых нервов. Часто имеют место аномалии скелета. Гипоталамические гамартомы могут вызывать преждевременное половое развитие. Иногда наблюдаются гамартомы радужки (узелки Лиша). Повышен риск развития и других опухолей (особенно злокачественных опухолей оболочек периферических нервов) и лейкозов (особенно ювенильного хронического миелолейкоза). Характерны веснушки подмышками и в складках кожи. Появляется множество пятен цвета кофе с молоком, количество и размеры которых с возрастом увеличиваются. У большинства больных наблюдается более шести таких пятен с гладкими краями и более 1,5 см в диаметре.

Носители мутаций гена *NF-1* требуют тщательного наблюдения, алгоритм которого приведен в табл. 12.12.

Г. Семейные синдромы параганглиом/феохромоцитом: мутации генов сукцинатдегидрогеназного комплекса

У членов некоторых семей часто развиваются мультицентрические параганглиомы головы и шеи, симпатические параганглиомы и надпочечниковые феохромоцитомы. В основе этих синдромов лежат мутации трех из четырех генов, кодирующих митохондриальный комплекс II, включающий СДГВ, СДГС и СДГD. В одной голландской семье с таким синдромом обнаружена мутация гена, расположенного на хромосоме 11 (сегмент 11q13).

У всех больных с мутациями генов СДГВ, СДГС и СДГD (отцовских аллелей) предрасположенность к развитию параганглиом наследуется аутосомно-доминантным путем. При мутациях генов СДГВ и СДГD развиваются также надпочечниковые феохромоцитомы. У лиц с мутациями гена СДГD параганглиомы возникают только в тех случаях, когда мутантный ген наследуется от отца. Носителями зародышевых мутаций генов СДГ является около 12% больных с этими синдромами.

Частота параганглиом головы/шеи составляет 10–33 случая на 1 миллион населения. В серии наблюдений, включавшей 34 больных с такими опухолями, зародышевые мутации генов СДГ были обнаружены в 41% случаев. Среди больных с этими мутациями в 79% случаев имелись мутации гена СДГD, а в остальных — мутации гена СДГВ.

Как уже отмечалось, все эти синдромы обусловлены мутациями ядерных генов, кодирующих три из четырех субъединиц, составляющих митохондриальный комплекс II (СДГ), который в цикле Кребса окисляет сукцинат в фумарат. Олигомерная СДГ состоит из СДГА (флавопротеин с молекулярной массой 70 кДа), СДГВ (железо-серный белок, 30 кДа), СДГС (субъединица цитохрома b, 15 кДа) и СДГD (еще одна субъединица цитохрома b, 12 кДа). Компоненты СДГ, содержащие ген b (СДГС и СДГD), локализованные в митохондриальной мембране, присоединяют субъединицы СДГА и СДГВ, которые в цепи транспорта электронов переносят электрон на коэнзим Q (убихинон). СДГ необходима для функционирования цикла трикарбоновых кислот и продукции энергии в аэробных условиях. Генетические дефекты СДГ нарушают функцию митохондрий, вызывая гипоксию клеток. Это увеличивает секрецию фактора роста сосудистого эндотелия (ФРЭ), необходимого для прогрессирования опухолей. (Зародышевые мутации СДГА обусловливают развитие не параганглиом, а болезни Ли — смертельного нейродегенеративного заболевания детского возраста, обусловленного патологией митохондрий).

1. Мутации гена СДГD. Ген СДГD локализован на хромосоме 11 (сегмент q23). Мутации этого гена находят у большинства больных с семейными параганглиомами. В семьях с такими мутациями предрасположенность к развитию параганглиом и феохромоцитом регистрируется только в случаях наследования мутантного гена от отца («материнский геномный импринтинг»). Дети мужского пола, получившие мутантный ген СДГD от матери, сами не заболевают, но могут передавать этот ген (и соответственно предрасположенность к развитию параганглиом) своему потомству. У женщин, получивших мутантный ген от отца, параганглиомы развиваются, но у их детей — нет. У лиц с зародышевыми мутациями гена СДГD особенно часто развиваются опухоли парасимпатических ганглиев (эмбрионально связанных с симпатическими параганглиями) в голове и шее (гломангиомы). Поскольку эти параганглиомы практически

не секретируют катехоламины, их называют «нехромаффинными». Гломангиомы развиваются, как правило, из сонного гломуса в месте бифуркации сонной артерии (хемодектомы) или в основании черепа и бывают одиночными и множественными, одно- и двусторонними. Все такие больные нуждаются в тщательном исследовании области шеи, сканировании и регулярном пожизненном наблюдении. Примерно у 74% больных с параганглиомами, обусловленными мутациями гена СДГD, обнаруживаются мультицентрические опухоли, и у 50% больных с, казалось бы, изолированными феохромоцитомами и зародышевой мутацией гена СДГD имеются скрытые параганглиомы. Таким образом, во всех таких случаях следует искать другие параганглиомы, используя МРТ и/или позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ).

В семьях голландского происхождения выявлены две «мутации основателя» гена СДГD: Лей95Про и Асп92Тир. «Мутация основателя» (Глн109Х) обнаружена также в семьях итальянского происхождения. Вероятность развития параганглиом (пенетрантность) у носителей отцовского мутантного гена СДГD с возрастом увеличивается: с 33% в 30-летнем возрасте до 83% в 60-летнем.

Параганглиомы, обусловленные мутациями гена СДГD, редко бывают злокачественными. Однако шейные параганглиомы могут давать метастазы в регионарные лимфоузлы, легкие и кости; которые иногда много лет не проявляются клинически. Возможно развитие параганглиом и в других местах, а также феохромоцитом, что требует пожизненного наблюдения за такими больными (см. табл. 12.13).

2. Мутации гена СДГВ. Ген СДГВ картирован на хромосоме 1 (сегмент 1p36). Мутации этого гена сцеплены с параганглиомами реже, чем мутации гена СДГD. Опухоли в таких случаях могут развиваться в любом месте парасимпатической и симпатической системы — от шеи до таза, а также в надпочечниках (феохромоцитомы), но из сонного гломуса на шее исходят реже, чем при мутациях гена СДГD. При зародышевых мутациях гена СДГВ метастазы параганглиом к моменту диагноза обнаруживаются чаще (в 35% случаях), чем при зародышевых мутациях гена СДГD. Расчетная пенетрантность мутантного гена СДГВ составляет примерно 31%. У таких больных более вероятно развитие других злокачественных опухолей. Из 53 больных с мутациями этого гена у двоих был обнаружен светлоклеточный рак почки и у одного — папиллярный рак щитовидной железы.

3. Мутации гена СДГС. Ген СДГС расположен на хромосоме 1 (сегмент q2). При мутациях этого гена параганглиомы обнаружены только в одной европейской семье, причем у всех больных они локализовались вне надпочечников.

Таким образом, у всех больных с параганглиомами и феохромоцитомами следовало бы предполагать наличие зародышевых мутаций генов, кодирующих комплекс СДГ. Генетический анализ особенно показан в случаях параганглиом шеи (при которых зародышевые мутации имеются более чем у 15% больных), мультифокальных параганглиом или феохромоцитом, семейного анамнеза параганглиом или феохромоцитом и параганглиом у больных голландского происхождения.

Д. Другие генетические синдромы, включающие феохромоцитому

1. Триада Карни. Мультицентрические параганглиомы встречаются у больных с триадой Карни (не путать с комплексом Карни!). Этот синдром обычно развивается у женщин моложе 40 лет и включает параганглиомы, скрытые лейомиосаркомы желудка и хондромы легких.

2. Синдром Беквита–Видемана. Феохромоцитомы (в том числе с обеих сторон) наблюдались у больных с синдромом Беквита–Видемана. У больных отмечались и другие нарушения, в частности — гипогликемия новорожденных, пупочная грыжа, грыжа пупочного канатика, макроглоссия и гигантизм, а также повышенный риск развития злокачественных опухолей.

Физиология феохромоцитом и параганглиом

Феохромоцитомы развиваются из клеток мозгового вещества надпочечников; вненадпочечниковые опухоли из хромаффинной ткани называют параганглиомами. Хотя некоторые феохромоцитомы не секретируют катехоламины, большинство таких опухолей синтезируют эти соединения со скоростью почти в 27 раз больше, чем нормальное мозговое вещество надпочечников (рис. 12.9). Постоянная гиперсекреция катехоламинов большинством феохромоцитом обусловлена, по-видимому, отсутствием угнетения тирозингидроксилазы по механизму отрицательной обратной связи. Количество вырабатываемых катехоламинов намного превышает способность их запасания в гранулах; поэтому они накапливаются в цитоплазме, где подвергаются внутриклеточному метаболизму. Избыточные

количества катехоламинов и их метаболитов диффундируют из клеток феохромоцитомы в кровь.

В отличие от нормального мозгового вещества надпочечников, клетки феохромоцитомы обычно содержат больше норадреналина, чем адреналина. У взрослых людей более 90% хромаффинных опухолей, особенно секретирующих адреналин, исходит из мозгового вещества надпочечников. Вненадпочечниковые параганглиомы редко секретируют адреналин, поскольку они не контактируют с корковым веществом надпочечников, вырабатывающим кортизол, необходимый для индукции ФЭМТ (катализирующей превращение норадреналина в адреналин).

Концентрация катехоламинов в сыворотке не коррелирует с размерами опухоли. По-видимому, это связано с высокой скоростью секреции катехоламинов небольшими опухолями и медленной их секрецией более крупными новообразованиями. Размеры крупных опухолей во многом обусловлены их геморрагическим некрозом и кистозной дегенерацией.

Для большинства больных с феохромоцитомами характерны тяжелые приступы артериальной гипертонии. Эти приступы могут быть следствием выброса катехоламинов из опухоли, так как количество симпатических нервных волокон в очень многих феохромоцитомах невелико. Гипертонические кризы часто связаны со спонтанным кровоизлиянием в опухоль или давлением на опухоль, вызывающим выброс богатой катехоламинами крови из венозных синусоидных капилляров. Поэтому катехоламины могут попадать в периферическую кровь при физических воздействиях — поворотах тела или мочеиспускании (у больных с параганглиомами мочевого пузыря). Точно так же выброс катехоламинов с угрожающим жизни гипертоническим кризом может быть следствием хирургических манипуляций на таких опухолях.

При хронически повышенном уровне катехоламинов в крови нормальные аксоны симпатических нервов активно поглощают эти соединения и переполняются ими. Это может обусловливать гипертонические кризы при боли, эмоциональных потрясениях, интубации, наркозе и разрезах кожи во время хирургической операции. Тот же механизм, по-видимому, лежит в основе повышения уровня катехоламинов в плазме и моче, наблюдаемого спустя

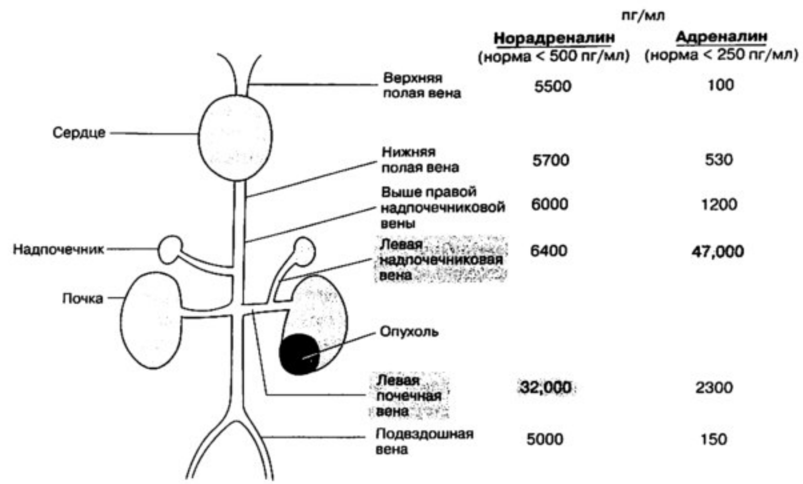


Рис. 12.9. Уровни норадреналина и адреналина в плазме венозной крови у больного с левосторонней перинефральной параганглиомой. Обратите внимание на очень высокий уровень адреналина в левой надпочечниковой вене, тогда как уровень норадреналина (в основном секретируемого опухолью) особенно высок в левой почечной вене. Уровень адреналина в периферической крови (из подвздошной или верхней полой вены) относительно нормален. Диагностика или выяснение локализации таких опухолей редко требуют анализа проб крови из этих вен

10 и более дней после успешной хирургической резекции феохромоцитомы.

Многие феохромоцитомы секретируют большие количества **нейропептида Y** (НПY). НПY, состоящий из 36 аминокислотных остатков, присутствует в нейросекреторных гранулах и секретируется вместе с катехоламинами. Он являются мощным норадренергическим вазоконстриктором и обусловливает артериальную гипертонию у некоторых больных с феохромоцитомой.

Тир-Про-Сер-Лиз-Про-Асп-Асн-Про-Гли-Глу-Асп-Ала-Про-Ала-Глу-Асп-Мет-Ала-Арг-Тир-Тир-Сер-Ала-Лей-Арг-Гис-Тир-Иле-Асн-Лей-Иле-Тре-Арг-Глн-Арг-Тир-NH_2

Нейропептид Y

Рецепторы НПY (PY) сопряжены с G-белком и принадлежат к панкреатическому полипептидному семейству поверхностных рецепторов. Известно шесть подтипов таких рецепторов ($PY_1 - PY_6$). НПY обладает особенно высоким сродством к PY_1-, PY_2-, PY_3- и PY_5. Некоторые PY локализованы на гладких мышцах сосудов и опосредуют сосудосуживающее действие НПY. Другие PY присутствуют на клетках самих феохромоцитом и опосредуют аутокринные эффекты этого полипептида: НПY ингибирует синтез катехоламинов через PY_3 (который блокирует Ca^{2+}-каналы L-типа), а также их секрецию через PY_2 (который блокирует Ca^{2+}-каналы N-типа).

НПY обладает и паракринными эффектами: он стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток и ангиогенез, что может ускорять рост опухоли.

При гипертонической болезни уровень НПY нормален. Однако при обследовании 8 больных с феохромоцитомой было обнаружено повышение его уровня в 2–465 раз. В другой серии наблюдений секреция НПY надпочечниковой феохромоцитомой во время ее хирургической резекции была обнаружена в 59% случаев. Уровень НПY в сыворотке коррелировал с величиной сосудистого сопротивления (независимо от концентрации норадреналина). По-видимому, НПY играет роль в повышении артериального давления и развитии гипертрофии желудочков сердца у большинства больных с феохромоцитомой. С другой стороны, параганглиомы редко секретируют НПY.

В клетках нейроэктодермального происхождения присутствует гликолитический фермент **нейронспецифическая энолаза (НСЭ)**. У больных с доброкачественными феохромоцитомами находили нормальный ее уровень в сыворотке, но при злокачественных феохромоцитомах ее уровень был повышен почти у 50% больных. Таким образом, повышенный уровень НСЭ увеличивает вероятность наличия злокачественной феохромоцитомы.

Секреция феохромоцитомами других пептидов (табл. 12.14)

Помимо катехоламинов и их метаболитов, феохромоцитомы секретируют и множество других пептидов, которые могут определять клинические проявления этих опухолей. Гиперкальциемия может быть связана с секрецией ПТГ-подобного пептида. Эктопическая продукция АКТГ обусловливает синдром Кушинга. Секреция эритропоэтина приводит к эритроцитозу. Лейкоцитоз, часто наблюдаемый у больных с феохромоцитомой, связан, вероятно, с опухолевой секрецией цитокинов. Секреция интерлейкина-6 (ИЛ-6) может вызывать лихорадку. Повышенный уровень ХгА в сыворотке служит маркером феохромоцитомы. АМ секретируется не только феохромоцитомами, но и многими другими тканями. Он обладает аутокринными, паракринными и эндокринными эффектами. АМ стимулирует деление клеток и ангиогенез и ингибирует апоптоз опухолевых клеток. Угнетая функцию макрофагов и системы комплемента, АМ ограничивает иммунные реакции против опухоли. Он повышает минутный объем сердца и является мощным вазодилататором. Его секреция возрастает при гипоксии.

Феохромоцитомы могут секретировать также множество других пептидов (см. табл. 12.14).

Проявления феохромоцитомы

А. Симптомы

Более трети больных с феохромоцитомами умирают еще до установления диагноза. Причинами их смерти являются аритмии сердца или инсульты. Для взрослых больных характерны приступы головной боли (80% случаев), потливости (70%) и сердцебиений (60%), продолжающиеся минутами или часами. Эти приступы могут начинаться остро или развиваться постепенно. Другие симптомы включают чувство тревоги (50%) или страха, тремор (40%; особенно при опухолях, секретирующих адреналин) и парестезии. Больные часто жалуются на повторные неприятные ощущения в груди. Многие во время приступов отмечают нарушения зрения (см. табл. 12.9).

Таблица 12.14. Пептиды, секретируемые различными феохромоцитомами. Способность вызывать клинические проявления доказана не для всех из этих пептидов (см. текст)

Катехоламины Адреналин Норадреналин Метанефрины Метанефрин Норметанефрин Дофамин Адренокортикотропный гормон (АКТГ) Адреномедуллин Предсердный натрийуретический пептид Бета-эндорфин Кальбиндин Кальцитонин Холецистокинин Хромогранин А (ХгА) Цитокины Энкефалины Эритропоэтин	Галанин Гонадотропин-рилизинг гормон (ГнРГ) Гормон роста (ГР) Интерлейкин-6 (ИЛ-6) Мотилин Нейро-специфическая энолаза Нейропептид Y Нейротензин ПТГ-подобный пептид (ПТГПП) Пептид гистидин-изолейцин Ренин Серотонин Соматостатин Вещество Р Вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП)

Потоотделение обычно начинается с ладоней, затем становятся влажными подмышки, голова и плечи. К концу приступа больной буквально «обливается потом», что отражает рефлекторную терморегуляторную реакцию, направленную на выделение тепла, скопившегося в организме во время приступа (вследствие сужения сосудов).

У некоторых больных на первый план выступают боли в животе и рвота. Боль может быть результатом ишемии кишечника или давления опухоли на брюшину. Очень часто развивается запор и иногда — мегаколон.

Такие приступы могут возникать редко (раз в несколько месяцев) или повторяться несколько раз в день. Симптомы у разных больных различаются, но частота и тяжесть приступов со временем увеличиваются. Они могут возникать спонтанно или провоцироваться катетеризацией мочевого пузыря, наркозом и хирургической операцией. В некоторых случаях приступы провоцируются каплями от насморка, а также простым наклоном тела, поворотами в постели, ощупыванием живота или мочеиспусканием (при параганглиомах мочевого пузыря). В одних случаях приступы протекают очень тяжело, в других — вообще отсутствуют, и функционирующая феохромоцитома обнаруживается случайно. Нормальное артериальное давление и отсутствие симптомов особенно характерно для больных с феохромоцитомой в рамках синдрома МЭН II или БГЛ.

У детей симптомы феохромоцитомы или параганглиомы обычно отличаются от таковых у взрослых. У них чаще отмечаются потливость, нарушения зрения и постоянная (а не приступообразная) артериальная гипертония. Приступы чаще сопровождаются тошнотой, рвотой и головной болью. Для больных детей характерна потеря веса, полидипсия, полиурия и судороги, а также отеки и краснота рук. В этом возрасте чаще обнаруживаются множественные опухоли. В одной из серий наблюдений двусторонние феохромоцитомы, феохромоцитома и параганглиома или множественные параганглиомы наблюдались у 39% больных детей, а одиночные параганглиомы — у 14%. Эти опухоли у детей чаще, чем у взрослых, являются проявлениями наследственных синдромов, и во всех таких случаях необходимы генетические исследования (выявление мутаций в генах *VHL*, *RET*, СДГВ и СДГD см. выше).

Б. Признаки

1. Артериальное давление. Артериальную гипертонию у взрослых диагностируют в тех случаях, когда систолическое давление превышает 140 или диастолическое — 90 мм рт. ст. У детей артериальное давление зависит от возраста, и верхние границы нормы составляют: до 6-месячного возраста — 110/60, в 3 года — 112/80, в 5 лет — 115/84, в 10 лет — 130/90 и в 15 лет — 138/90 мм рт. ст.

Артериальная гипертония обнаруживается у 90% больных с феохромоцитомой, но у разных больных протекает различно. У взрослых на фоне постоянной гипертонии давление обычно особенно возрастает во время приступов. Резкое его повышение в это время наблюдается примерно у 50% взрослых больных и у 8% детей. В ряде случаев артериальное давление может быть нормальным или стабильно повышенным.

Больные различаются также по тяжести артериальной гипертонии; иногда она достигает высокой степени и не поддается медикаментозной терапии. Высокие подъемы давления могут происходить во время наркоза перед хирургическими операциями, во время приступов или при незначительном физическом напряжении.

У больных с постоянной артериальной гипертонией давление обычно подвержено ортостатическим колебаниям. При вставании с постели оно часто значительно падает, оставаясь сниженным в течение 3 минут. Такие перепады, особенно сопровождающиеся повышением частоты сердечных сокращений, являются характерным признаком феохромоцитомы. Секреция адреналина опухолью может быть причиной эпизодических падений артериального давления и даже обмороков. Поэтому обследование больных с подозрением на феохромоцитому должно включать измерение артериального давления и пульса при переходе от горизонтального положения в вертикальное.

2. Сердце. У больных с артериальной гипертонией, обусловленной феохромоцитомой, очень часто развивается гипертрофия левого желудочка сердца. Высокий уровень катехоламинов может вызывать также миокардит и дилатационную кардиомиопатию. Хирургическая резекция опухоли нередко нормализует состояние сердца. В ряде случаев из-за рубцовых изменений и фиброза миокарда кардиомиопатия становится необратимой, приводя к сердечной недостаточности. Внезапные аритмии сердца могут быть причиной смерти больных.

Аритмии регистрируются часто, и больные обычно жалуются на сердцебиения. Для опухолей, секретирующих адреналин, особенно характерна синусовая тахикардия, усиливающаяся при вставании. Тахикардия в начале приступа может сменяться рефлекторной брадикардией. Во время гипертонического криза пульс на лучевой артерии из-за резкого сужения периферических сосудов может становиться нитевидным или вообще не прощупываться. Резкая бледность и мраморный рисунок кожи, обусловленный цианозом, также объясняются вазоконстрикцией. После приступа сосуды обычно рефлекторно расширяются, приводя к приливу крови к лицу. После особенно сильных и длительных приступов может развиться шок (вследствие падения тонуса сосудов, уменьшения объема плазмы, аритмий или нарушений сердечной деятельности).

3. Беременность. Постоянную или пароксизмальную артериальную гипертонию у беременных женщин с феохромоцитомой часто принимают за проявления эклампсии. Послеродовые шок или лихорадку можно спутать с разрывом матки или инфекцией (например, послеродовым сепсисом).

4. Прочие признаки. Большинство больных теряют в весе. Снижение веса более чем на 10% наблюдается примерно у 15% больных, а среди больных с постоянной артериальной гипертонией — в 41% случаев. Температура тела иногда превышает 41°C. Почти у 70% больных отмечаются небольшие необъяснимые подъемы температуры (на 0,5°C или больше). Причиной лихорадки является, по-видимому, секреция ИЛ-6. Во время приступа набухают шейные вены и увеличивается щитовидная железа. Некоторые опухоли достигают столь больших размеров, что сдавливают почечные артерии, обусловливая реноваскулярную гипертонию. К другим осложнениям относятся нарушения мозгового кровообращения, злокачественный нефросклероз и острый респираторный дистресс-синдром (шоковое легкое). В редких случаях феохромоцитомы секретируют АКТГ, который усиливает секрецию кортизола, приводя к развитию синдрома Кушинга.

5. Злокачественные опухоли. На долю злокачественных феохромоцитом приходится около 15% таких опухолей. Метастазы опухоли обычно сохраняют способность секретировать катехоламины и обусловливают рецидивы артериальной гипертонии и других симптомов. Они часто локализуются в костях черепа. Поэтому во всех случаях необходимо ощупывать череп. Метастазы феохромоцитом по консистенции сходны с кистами сальных желез. Иногда они локализуются в ребрах, вызывая боли в груди. При метастазах в позвоночник из-за сдавления спинного мозга и нервных корешков возникают боли в пояснице или неврологические симптомы. Параганлиомы часто располагаются вблизи позвонков и прямо прорастают в них. Метастазы в легких и средостении вызывают одышку, кровохарканье, плевральный выпот или синдром Горнера. При поражении грудного лимфатического протока развивается хилоторакс. Возможно метастазирование в лимфоузлы брыжейки и обсеменение брюшины. Метастазы в печень обусловливают гепатомегалию.

В. Нормальное артериальное давление при высоком уровне норадреналина в плазме

У многих больных с феохромоцитомами и параганглиомами артертиальная гипертония отсутствует, несмотря на хронически повышенный уровень норадреналина в сыворотке. Этот феномен называют по-разному: десенситизацией, толерантностью или тахифилаксией.

Предрасположенность к десенситизации адренергических рецепторов может быть генетической.

Это явление обусловлено секвестрацией, «снижающей регуляцией» или фосфорилированием рецепторов и является одной из причин сосудистого коллапса, который остро развивается у некоторых больных после удаления феохромоцитомы.

Нормальное артериальное давление у больных с повышенным уровнем норадреналина не всегда можно объяснить десенситизацией адренорецепторов, поскольку во многих случаях гипертензивная реакция на норадреналин сохраняется. Отчасти это может быть связано с секрецией опухолью адреналина, а не норадреналина. Некоторые больные являются гомозиготами по полиморфизму β_2-адренорецепторов, при котором они сохраняют способность опосредовать вазодилататорные влияния и, тем самым, противодействовать прессорным эффектам катехоламинов, реализующимся через α_1-адренорецепторы.

Одновременная секреция опухолью ДОФА может приводить к снижению артериального давления вследствие центральных эффектов этого соединения. Дофамин может прямо расширять сосуды брюшной полости и почек, модулируя эффекты норадреналина.

Биохимическая диагностика феохромоцитомы

А. Катехоламины и метанефрины

Лучшим методом определения уровня катехоламинов и метанефринов в моче или плазме является высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) с электрохимической детекцией (ЭХД). Благодаря специфичности и простоте этот метод широко используется и для определения других соединений. Однако повышенный уровень катехоламинов или метанефринов (по крайней мере, при однократных определениях) обнаруживается также почти в 10% случаев гипертонической болезни. Как правило, при этом он превышает верхнюю границу нормы не более чем на 50% и оказывается нормальным, когда анализ повторяют у больных в отсутствие медикаментозного лечения или воздействий, стимулирующих секрецию катехоламинов. При феохромоцитомах же концентрация катехоламинов или метанефринов обычно превышает норму более чем вдвое, особенно после приступа.

1. Катехоламины, метанефрины и дофамин в моче. Верхние границы нормальных колебаний уровня катехоламинов и их метаболитов в моче приведены в табл. 12.15 и в Приложении. Раздельное определение катехоламинов, метанефринов, дофамина и креатинина проводят в пробе суточной мочи. В сосуд для сбора мочи добавляют 10–25 мл 6-нормальной HCl для сохранения катехоламинов: определению метанефринов и креатинина кислота не мешает. При сборе мочи у детей кислоту для безопасности можно не добавлять, но тогда пробы нужно охлаждать и анализировать сразу же. В лаборатории раздельное определение катехоламинов, метанефринов и креатинина следует проводить в одной и той же пробе мочи методом ВЭЖХ с ЭХД.

Таблица 12.15. Верхние границы нормальных колебаний уровней катехоламинов и их метаболитов в моче взрослых людей

Соединение	Экскреция
Адреналин	24 мкг/24 ч (131 нмоль/24 ч)
Норадреналин	100 мкг/24 ч (591 нмоль/24 ч)
Дофамин	480 мкг/24 ч (3139 нмоль/24 ч)
Метанефрин	230 мкг/24 ч (1166 нмоль/24 ч)
Норметанефрин	540 мкг/24 ч (2738 нмоль/24 ч)
Ванилилминдальная кислота	7 мг/24 ч (35 мкмоль/24 ч)
Гомованилиновая кислота	8,8 мг/24 ч (48 мкмоль/24 ч)

Для анализа можно брать и разовые утренние порции мочи, а также собранной после приступа. Подкисление в таких случаях не требуется, но мочу при надвигающемся приступе и все последующие порции следует собирать отдельно. В направлении в лабораторию должно быть специально указано, что это разовые порции, а не суточная моча. При феохромоцитомах экскреция метанефринов, как правило, превышает 2,2 мкг/мг креатинина.

Уровень дофамина в моче — малочувствительный для феохромоцитомы показатель. Однако нормальный его уровень с большой вероятностью указывает на доброкачественный характер опухоли, тогда как повышенная экскреция дофамина встречается как при доброкачественных, так и при злокачественных феохромоцитомах.

Содержание метанефрина в моче или плазме, превышающее 15% суммарной концентрации

метанефринов (метанефрина + норметанефрина), свидетельствует о наличии надпочечниковой феохромоцитомы, ее рецидиве или метастазах.

2. Катехоламины и метанефрины в плазме.

а. Катехоламины в плазме. Нормальные уровни катехоламинов в плазме указаны в Приложении. Повышение их уровня часто обусловлено самой процедурой взятия крови (флеботомией).

б. Метанефрины в плазме. Катехоламины метаболизируются главным образом в тех же клетках, в которых вырабатываются. Метаболизм катехоламинов в периферических симпатических нервах отличается от такового в параганглиях и мозговом веществе надпочечников. В симпатических нервах норадреналин под действием МАО превращается в ДГФГ, тогда как в мозговом веществе надпочечников и ткани феохромоцитомы катехоламины под действием КОМТ превращаются в метанефрины.

В норме около 90% метанефрина и около 50% норметанефрина, присутствующих в крови, поступают в нее прямо из мозгового вещества надпочечников. В крови метанефрин и норметанефрин присутствуют как в свободном виде, так и в виде конъюгатов с серной кислотой. Конъюгация свободных метанефринов происходит в ткани кишечника, и примерно 97% этих соединений в крови приходится на долю конъюгированных. Содержание метанефринов в плазме обычно определяют после их деконъюгации; поэтому термин «деконъюгированные» метанефрины отражает в основном концентрацию их конъюгатов с серной кислотой.

в. Отдельные метанефрины в плазме. Содержание свободных метанефрина и норметанефрина является очень чувствительным показателем присутствия функционирующих феохромоцитом, параганглиом или их метастазов. Однако специфичность этого показателя невелика. Поэтому повышенный уровень метанефринов в плазме лишь увеличивает подозрение на наличие активных опухолей и требует дальнейших исследований, хотя нормальный их уровень позволяет исключить диагноз функционирующей феохромоцитомы.

Определение концентраций свободных метанефрина и норметанефрина в плазме используют в диагностике феохромоцитом, особенно у больных с синдромом МЭН II (метанефрин) или БГЛ (норметанефрин). Уровень норметанефрина в плазме отражает активность параганглиом или их метастазов. Нормальное содержание метанефринов в плазме у детей отличается от такового у взрослых (см. Приложение). Содержание норметанефрина в плазме обычно увеличивается с возрастом; повышенный по сравнению с «детской» нормой уровень норметанефрина обнаруживается примерно у 16% взрослых («ложноположительные» результаты), тогда как при исследовании детей такие результаты получают лишь в 3% случаев. Уровень норметанефрина в плазме не коррелирует с артериальным давлением. Стимуляционные или супрессивные пробы в таких случаях не рекомендуются (см. ниже).

Не существует показателя, абсолютно чувствительного и специфичного для феохромоцитомы. Чувствительность такого показателя, как уровень метанефринов в моче, при спорадических феохромоцитомах составляет примерно 97%. Чувствительность других показателей еще ниже; для норадреналина в моче она составляет 93%, для норадреналина плазмы — 92%, для ВМК в моче — 90%, для адреналина в плазме — 67%, для адреналина в моче — 64% и для дофамина в плазме — 63%.

Среди больных с почечной недостаточностью, находящихся на диализе, повышенный уровень катехоламинов в плазме находят в 58%, повышенный уровень свободных метанефринов — в 25% и повышенный уровень деконъюгированных метанефринов — в 100% случаев. К ошибочному заключению может привести определение катехоламинов и их метаболитов в плазме и у больных с частичным нарушением почечной функции: содержание катехоламинов у них повышено в 32%, свободных метанефринов — в 26% и деконъюгированных — в 50% случаев. Таким образом, присутствие феохромоцитомы у больных с почечной недостаточностью лучше всего отражает повышение уровня свободных метанефринов в плазме, но и этот показатель ненадежен.

Содержание метанефринов в плазме или моче определяют методом ВЭЖХ с ЭХД или жидкостной хроматографией с масс-спектрометрией. Эти показатели при феохромоцитоме более чувствительны и специфичны, чем уровни катехоламинов.

Курение завышает результаты определения свободных метанефринов в плазме. Поэтому больному запрещают курить, по меньшей мере, за 4 часа до взятия пробы крови. Адреналиноподобные лекарственные вещества отменяют не позднее чем за 7 суток. К другим веществам, искажающим результаты определения свободных метанефринов в плазме, относятся местные анестетики, кокаин, лидокаин, галотан, ингибиторы МАО и ацетаминофен.

Синдромы отмены и стрессы также вызывают повышение уровня свободных метанефринов в плазме. Пробы крови для их анализа следует брать через заполненный гепарином постоянный венозный катетер при лежачем положении больного.

Б. Хромогранин А в сыворотке

ХгА определяют иммунорадиометрическим методом. Его уровень не всегда имеет диагностическое значение, поскольку он быстро разрушается опухолевой тканью.

В норме содержание ХгА в сыворотке минимально в 8 часов утра и возрастает после полудня, особенно к 11 часам вечера. Средний нормальный «утренний» уровень ХгА в норме, по данным одного из исследований, составляет 43 нг/мл, а у больных, перенесших двустороннюю адреналэктомию, — 34 нг/мл. Для гипертонической болезни повышение уровня ХгА нехарактерно.

Концентрация ХгА в сыворотке повышена у подавляющего большинства больных с феохромоцитомами и коррелирует с массой опухоли. Однако при небольших опухолях степень такого повышения может быть незначительной. Уровень ХгА в сыворотке особенно высок при злокачественных феохромоцитомах. По данным одного из исследований, у здоровых людей средний его уровень составлял 48 нг/мл, у больных с доброкачественными феохромоцитомами — 188 нг/мл, а при злокачественных феохромоцитомах — 2932 нг/мл.

Концентрация ХгА в сыворотке может быть повышенной даже при «биохимически молчащих» опухолях. Чувствительность этого показателя в отношении диагноза феохромоцитомы у больных с нормальной функцией почек составляет 83–90%, а специфичность — 96%. Однако при любой степени почечной недостаточности надежность этого показателя уменьшается, поскольку ХгА выделяется из организма почками. Уровень ХгА в сыворотке возрастает даже при легкой азотемии. При нормальной же функции почек высокое содержание ХгА в сыворотке, наряду с повышенным уровнем катехоламинов или метанефринов в моче или плазме, является диагностическим признаком феохромоцитомы.

В. Супрессивные и стимуляционные пробы

Стимуляционная проба с глюкагоном опасна и больше не проводится. При сомнениях в диагнозе феохромоцитомы можно использовать *супрессивную пробу с клонидином*. Как правило, однако, в этом нет необходимости; кроме того, при ее проведении возможно резкое падение артериального давления, а результаты пробы ненадежны.

Проба с клонидином требует специальной подготовки больного. Все пищевые продукты и медикаментозные средства, могущие повлиять на ее результаты (табл. 12.16), следует отменять за неделю. От приема таких препаратов, как β-блокаторы, трициклические антидепрессанты и тиазидные диуретики, нужно отказаться, по меньшей мере, за 48 часов до проведения пробы. В течение ночи перед пробой нельзя есть и курить. В вену вводят постоянный катетер с гепарином, и больной должен находиться в лежачем положении на всем протяжении пробы. Через 30 минут после введения катетера берут первую порцию крови (в охлажденную пробирку с ЭДТА) для определения исходной концентрации катехоламинов в плазме. Затем больному дают принять внутрь 0,3 мг клонидина, и через 2 и 3 часа повторно берут порции крови для анализа. Результаты пробы считаются нормальными, если минимальный уровень норадреналина в плазме: 1) не превышает 500 нг/л; 2) составляет менее 70% от исходного. Однако в некоторых случаях волнение больного обусловливает повышение концентрации катехоламинов, и отсутствие ее снижения после приема клонидина может стать поводом для необоснованной диагностической лапаротомии.

Г. Другие лабораторные исследования

1. ВМК в моче. Диагностическая чувствительность и специфичность этого показателя при феохромоцитоме не превышает 63%. Однако в некоторых клиниках продолжают определять ВМК (вместе с метанефринами и креатинином) в суточной моче, получая при этом достаточно надежные результаты. При комнатной температуре ВМК остается стабильной в течение 5 суток; если анализ предполагается провести позднее, то к моче добавляют 6-нормальную HCl. За 72 часа перед сбором мочи больной должен отказаться от приема салицилатов, кофеина, фенотиазинов и гипотензивных средств, а также от кофе, чая, шоколада, бананов и ванили. В норме уровни ВМК в моче зависят от возраста (см. Приложение).

2. Активность ренина плазмы (АРП). При феохромоцитоме АРП, как правило, повышена (или, во всяком случае, не снижена), поскольку катехоламины стимулируют секрецию ренина почками.

Таблица 12.16. Факторы, искажающие результаты определения катехоламинов и метанефринов методом ВЭЖХ с ЭХД*

Вещества	Пищевые продукты	Состояния
Ацетаминофен[3]	Бананы[1]	Апноэ во сне[1]
Альдомет[3]	Кофе[3]	Боковой амиотрофический склероз[1]
Амфетамины[1]	Кофеин[1]	Боль (сильная)[1]
Бронходилататоры[1]	Перец[3]	Гипогликемия[1]
Буспирон[3]		Инфаркт миокарда (острый)[1]
Вилоксазин[3]		Карциноид[1]
Изопротеренол[1]		Повреждения головного мозга[1]
Ингибиторы моноаминоксидазы[5]		Порфирия (острая)[1]
Каптоприл[3]		Почечная недостаточность[2]
Кодеин[3]		Психоз (острый)[1]
Кокаин[1]		Свинцовая интоксикация[1]
Лабеталол[1,3]		Тетраплегия
Леводопа[3]		Физические нагрузки (интенсивные)[1]
Метинамина манделат[3]		Эклампсия[1]
Метоклопрамид[3]		Эмоции (тяжелые)[1]
Нитроглицерин[1]		
Рентгеноконтрастные средства (меглумина ацетризоат или диатризоат)[4]		
Средства от насморка[1]		
Трициклические антидепрессанты[1]		
Феноксибензамин[1]		
Фенфлурамин[2]		
Циметидин[3]		
Эфедрин[1]		

* *Tierney L.M. Jr., McPhee S.J., Papadakis M.A. (editors).* Current Medical Diagnosis & Treatment 2006. McGraw-Hill, 2006. (Воспроизведено с разрешения.)

[1] Повышает экскрецию катехоламинов.

[2] Снижает экскрецию катехоламинов.

[3] Может вызывать появление непонятного пика на хроматограмме при ВЭЖХ.

[4] Может снижать экскрецию метанефринов с мочой.

[5] Повышает содержание норметанефрина и метанефрина в плазме и моче.

Кроме того, некоторые опухоли сами секретируют ренин.

3. Другие исследования. У больных с феохромоцитомами часто обнаруживается лейкоцитоз с увеличением абсолютного числа нейтрофилов (вплоть до 23600/мкл). Иногда выявляется выраженная эозинофилия. Примерно в 35% случаев обнаруживается гипергликемия, но явный сахарный диабет наблюдается редко. У некоторых больных повышена СОЭ. Обычно имеет место гиперкальциемия, вызванная костными метастазами опухоли или секрецией ею ПТГПП. Эктопическая секреция эритропоэтина может обусловливать эритроцитоз.

Факторы, искажающие результаты биохимических исследований при феохромоцитоме

Содержание катехоламинов и метанефринов в моче и плазме можно определять разными методами (с соответствующими внутренними стандартами). В настоящее время чаще всего используют ВЭЖХ с ЭХД. На результаты, получаемые с помощью этого метода, влияют многие лекарственные вещества и пищевые продукты, которые изменяют форму пиков на хроматограмме. Материал для анализов лучше направлять в специальные лаборатории, обладающие необходимым оборудованием и опытом.

А. Вещества (см. табл. 12.16)

Некоторые рентгеноконтрастные средства, в том числе и содержащие ацетризоат или диатризоат меглумина (ренографин, кардиографин, урографин и др.), занижают результаты определения метанефринов в моче, и их эффект сохраняется до 12 часов. Однако диатризоат натрия лишен такого эффекта, и именно им следует пользоваться при КТ перед определением метанефринов.

Б. Пищевые продукты

Некоторые пищевые продукты искажают результаты определения катехоламинов и метанефринов даже новейшими методами ВЭЖХ с ЭХД (см. табл. 12.16). В кофе (в том числе декофеинизированном) содержатся вещества, которые могут превращаться в метаболит катехоламинов (дегидрокофеиновую кислоту) и давать непонятные пики на хроматограмме. Кофеин ингибирует действие аденозина, один из эффектов которого заключается в подавлении секреции катехоламинов. Частое потребление больших количеств кофеина обусловливает хроническое повышение продукции норадреналина и увеличивает артериальное давление в среднем на 4 мм рт. ст. Бананы содержат много тирозина, который в ЦНС превращается в дофамин, а последний — в норадреналин и адреналин. В перце присутствует 3-метокси-4-гидроксибензиламин (МГБА), который искажает результаты определения метанефринов некоторыми методами.

В. Заболевания

Продукция катехоламинов и метанефринов возрастает при любом тяжелом стрессе. При почечной недостаточности экскреция этих соединений с мочой снижается.

Дифференциальная диагностика феохромоцитомы (табл. 12.17)

Проявления феохромоцитом столь многообразны, что при их дифференциальной диагностике следует исключать множество заболеваний и состояний. **Гипертоническая болезнь** распространена очень широко, и исследовать всех больных с повышенным артериальным давлением на феохромоцитому невозможно. Однако такие исследования необходимы у любого больного с артериальным давлением выше 180 мм рт. ст., а также во всех случаях артериальной гипертонии при наличии одного из следующих симптомов: головной боли, сердцебиений, приступов потливости или необъяснимых схваткообразных болей в животе или груди.

Остро возникающие **тревожные (панические) состояния** могут сопровождаться тахикардией, одышкой и неприятными ощущениями в груди, т. е. симптомами, характерными для феохромоцитомы. Однако приступам тревоги часто предшествуют социальные конфликты: больные чувствуют себя обессиленными более 2 часов после приступа, живут в постоянном страхе перед следующими приступами и часто меняют поведение, стремясь избежать провоцирующих приступ ситуаций.

Стеноз почечной артерии и **заболевания паренхимы почек** приводят к усилению секреции ренина и тяжелой артериальной гипертонии. Однако высокий уровень ренина в сыворотке не исключает феохромоцитому, так как катехоламины стимулируют его секрецию, и сама феохромоцитома может эктопически секретировать ренин. Кроме того, крупные феохромоцитомы и параганглиомы, развивающиеся вблизи почечных ворот, могут сдавливать почечную артерию, вызывая сопутствующую реноваскулярную гипертонию.

Гипогонадизм, как у женщин, так и у мужчин, сопровождается вазомоторной лабильностью, и его проявления (покраснение лица, потливость и сердцебиения) могут имитировать симптомы феохромоцитомы. Тайный прием некоторых препаратов может обусловить **ложные симптомы** феохромоцитомы. Непереносимость тепла, потливость, сердцебиения и систолическая гипертония с увеличением пульсового артериального давления характерны для **гипертиреоза**. Во время приступов **карциноидного синдрома** возникают горячие приливы, но бледность, повышение артериального давления, сердцебиения или потливость обычно отсутствуют.

При дифференциальной диагностике следует учитывать также возможность внутричерепной патологии, преэклампсии-эклампсии, последствия отмены клонидина или приема ингибиторов МАО, аритмий сердца, нестабильной стенокардии, гипогликемии, сосудистой или хортоновской головной боли, диэнцефальной эпилепсии, мастоцитоза, острой перемежающейся порфирии, отравления свинцом, энцефалита и табетического криза. Повышение артериального давления может быть следствием **обструктивных апноэ во сне**: повторные приступы гипоксии по ночам с частыми тревожными пробуждениями могут усиливать секрецию катехоламинов, особенно адреналина, и обусловливать повышение их экскреции с мочой.

Таблица 12.17. Состояния, которые следует исключать при дифференциальной диагностике феохромоцитомы

Аритмии сердца
Гипертоническая болезнь
Гипертонические кризы, вызываемые:
нарушением мозгового кровообращения
хирургическими операциями
сильной болью
ингибиторами МАО
Гипогликемия
Горячие приливы при гипогонадизме
Диэнцефальная эпилепсия
Мигрень и хортоновская головная боль
Острая перемежающаяся порфирия
Отмена клонидина
Прием симпатомиметических средств
Свинцовая интоксикация
Спазм коронарных артерий
Стеноз почечной артерии
Табетический криз
Тиреотоксикоз
Токсемия беременных (эклампсия)
Энцефалит
Эритромелалгия

Приступы повышения артериального давления наблюдаются и при **эритромелалгии**, но при этом происходит прилив крови к лицу и ногам, тогда как при феохромоцитоме лицо во время приступов бледнеет. Эритромелалгия сопровождается болезненной эритемой и отеком ног, которые снимаются ледяными повязками, что для феохромоцитомы нехарактерно.

У некоторых больных периодически возникают **необычные симптомы**, сопровождающиеся повышением артериального давления. В тех случаях, когда давление во время таких приступов не повышается, присутствие феохромоцитомы маловероятно.

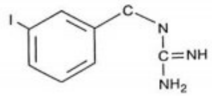
При феохромоцитоме часто возникают боли в животе и рвота, что можно спутать с симптомами острого живота, особенно при наличии лейкоцитоза и лихорадки. В таких случаях показано КТ брюшной полости, которая, как правило, позволяет обнаружить феохромоцитому или параганглиому. Однако даже при таком исследовании феохромоцитому и околопочечную параганглиому можно спутать с **раком почки**. Крупные левосторонние феохромоцитомы часто трудно отличить от **рака хвоста поджелудочной железы**.

Нейробластомы — это вторые по частоте злокачественные солидные опухоли, обнаруживаемые у детей. Они могут развиваться в надпочечниках или симпатических нервных ганглиях вблизи шейных или грудных позвонков, а также в тазу, и давать метастазы в кости, лимфоузлы, печень и кожу. Кожные метастазы проявляются многочисленными голубоватыми узелками, за что таким больным дают прозвища «черничных пирогов». Если эти узелки потереть, они белеют, и вокруг них появляются красные ободки. Нейробластомы обычно проявляются болями, и при МРТ часто имеют вид гантелеобразных утолщений. Секреция катехоламинов повышена примерно у 85% больных детей, но не в такой степени, чтобы вызвать артериальную гипертонию или характерные для феохромоцитомы приступы. Нейробластомы накапливают ^{123}I–МЙБГ, но их можно отличить от параганглиом по клиническим и гистологическим признакам.

Методы визуализации феохромоцитом

А. Сканирование с метайодбензилгуанидином (рис. 12.10)

МЙБГ — производное гуанидина, которое активно поглощается клетками мозгового вещества надпочечников с помощью системы транспорта норадреналина и избирательно накапливается в секреторных гранулах. Однако, в отличие от норадреналина, МЙБГ обладает низким сродством к катехоламиновым рецепторам и не метаболизируется.



Метайодбензилгуанидин (МЙБГ)

Сканирование с ^{123}I- или ^{131}I–МЙБГ позволяет выяснить, являются ли новообразования в надпочечниках или вне их феохромоцитомой или параганглиомой, а также обнаружить скрытые феохромоцитомы. Таким способом можно выявить и метастазы соответствующих опухолей. Нефункционирующие феохромоцитомы зачастую также накапливают МЙБГ.

Лучше использовать МЙБГ, меченный ^{123}I, так как энергия γ-излучения ^{123}I (159 кэВ) меньше, чем у ^{131}I (364 кэВ). Это позволяет получать четкие

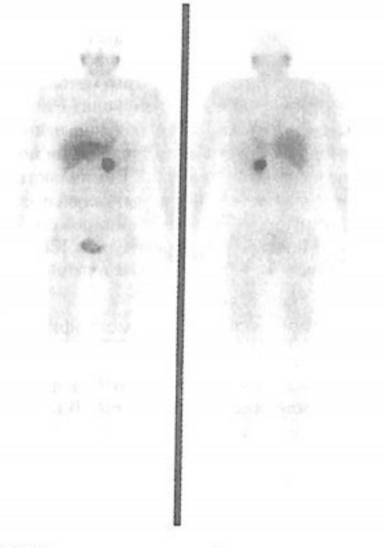


Рис. 12.10. Крупная левосторонняя феохромоцитома у женщины (сканирование с ^{123}I–МЙБГ). Видно нормальное накопление ^{123}I–МЙБГ в печени, слюнных железах и сердце. ^{123}I–МЙБГ выводится почками и обнаруживается в мочевом пузыре

изображения при однофотонной эмиссионной КТ (ОФЭКТ). ОФЭКТ обеспечивает возможность выявления мелких метастазов и сканирования на следующий день после введения изотопа. ОФЭКТ при сканировании с ^{123}I–МЙБГ можно сочетать с КТ для получения трехмерного изображения, что поможет проверить, действительно ли данное новообразование поглощает ^{123}I–МЙБГ.

^{123}I–МЙБГ вводят внутривенно в дозах от 3 мКи (детям) до 10 мКи (взрослым), а ^{131}I–МЙБГ — в дозе 0,5–1 мКи. При сканировании с ^{123}I–МЙБГ поглощенная доза облучения несколько меньше. Однако во многих клиниках продолжают использовать более дешевый и доступный ^{131}I–МЙБГ, обладающий бóльшим периодом полураспада.

Чувствительность метода сканирования с ^{131}I–МЙБГ при феохромоцитоме составляет 77–90%, а специфичность превышает 95%. Метод сканирования с ^{123}I–МЙБГ обладает чувствительностью 83–100%, а по специфичности не уступает сканированию с ^{131}I–МЙБГ. Чувствительность этих методов особенно высока в отношении доброкачественных, односторонних надпочечниковых и спорадических феохромоцитом с инвазией в капсулу железы. При злокачественных, двусторонних, вненадпочечниковых и неинвазивных опухолях, а также при феохромоцитомах в рамках синдрома МЭН IIa и IIb или БГЛ она ниже.

Чтобы блокировать захват свободного радиоактивного йода щитовидной железой больным назначают по 5 капель насыщенного раствора йодида калия трижды в сутки *до* и ежедневно в течение 4 суток *после* введения ^{123}I–МЙБГ и 7 суток *после* введения ^{131}I–МЙБГ. Сканирование проводят через 24–48 часов после введения ^{123}I–МЙБГ и через 48–72 часа после введения ^{131}I–МЙБГ.

Сканирование с МЙБГ дает ложноотрицательные результаты примерно в 15% случаев доброкачественных и злокачественных феохромоцитом. Это может быть связано с приемом больными некоторых лекарственных средств (например, трициклических антидепрессантов или циклобензаприна), которые нужно отменять не менее чем за 6 недель до исследования. Другие средства (амфетамины, фенилпропаноламин, галоперидол, фенотиазины, тиотиксен, резерпин, деконгестанты, кокаин и таблетки для похудания) необходимо отменять не позднее чем за 2 недели. Лабеталол снижает захват МЙБГ и общую чувствительность метода (табл. 12.18). У больных с уровнем норадреналина в плазме выше 500 пг/мл (3 нмоля/л) при ПЭТ с ^{18}F-дофамином хуже видно сердце, так как высокий уровень норадреналина конкурентно ингибирует захват 1.

Таблица 12.18. Факторы, влияющие на поглощение МЙБГ феохромоцитомой

Ингибиторы 1-го типа обратного захвата катехоламинов: кокаин, трициклические антидепрессанты, лабеталол (2–6 недель), ренлафаксин, миртазапин, ребоксетин, бупропион
Стимуляторы выброса катехоламинов: резерпин (2 недели)
Вещества, вытесняющие катехоламины из внутриклеточных запасов, и конкурентные ингибиторы захвата МЙБГ: все амфетамины, средства от насморка (2 недели)
Прочие: фенотиазины, галоперидол, тиотиксен (2 недели)

Ложноположительные результаты сканирования встречаются редко. Через 24 часа после введения ^{123}I–МЙБГ в 32–75% случаев наблюдается поглощение метки нормальным мозговым веществом

надпочечников, а через 48 часов после введения ^{131}I–МЙБГ мозговое вещество надпочечников выявляется у 16% здоровых людей. При этом не исключено асимметричное накопление метки, что можно спутать с опухолью. МЙБГ выводится из организма почками; поэтому при сканировании обычно видны почки и мочевой пузырь, что также следует отличать от опухоли. Для исключения параганглиомы мочевого пузыря его предварительно заполняют физиологическим раствором. Ложноположительные результаты сканирования обнаруживались при раке и актиномикозе надпочечников. Обычно видны и богато иннервированные слюнные железы. Некоторое количество ^{123}I–МЙБГ в норме поглощается также сердцем, печенью и селезенкой. Часть изотопа выводится с калом, что может имитировать опухоль толстой кишки. В таких случаях сканирование повторяют на следующий день после приема слабительных.

Б. Компьютерная томография (КТ; рис. 12.11)

Вначале у больного необходимо нормализовать артериальное давление, поскольку внутривенное введение рентгеноконтрастных средств может спровоцировать гипертонический криз. Обычно начинают с КТ надпочечников без контрастирования, что позволяет различить плотную опухоль. Новообразования плотностью меньше 10 единиц Хаунсфилда практически никогда не бывают феохромоцитомой. При КТ всего живота (от диафрагмы до таза) используют внутривенные рентгеноконтрастные средства. Толщина срезов надпочечников не должна превышать 2–5 мм. Опасаясь развития гипертонического криза при внутривенном введении рентгеноконтрастных средств с высокой осмоляльностью, предварительно назначают α-адреноблокаторы. Рентгеноконтрастные средства с меньшей осмоляльностью (неионные) менее опасны. При внутривенном введении йогексола 10 больным с феохромоцитомой не было отмечено повышения уровня катехоламинов в плазме.

Если предполагается определять метанефрины в моче в течение 72 часов после КТ, то в качестве рентгеноконтрастного средства нужно использовать диатризоат натрия (а не диатризоат или ацетат меглумина), поскольку это вещество не искажает результаты анализа. Глюкагон при КТ вводить нельзя, так как он может спровоцировать гипертонический криз.

Если опухоль не обнаруживается, проводят сканирование с ^{123}I–МЙБГ и/или КТ грудной клетки и грудных позвонков. Диаметр подавляющего большинства феохромоцитом превышает 2 см, т. е. находится в пределах разрешающей способности КТ.

Общая чувствительность этого метода при феохромоцитомах — 90%, а при опухолях с диаметром более 0,5 см — 95%. Однако небольшие надпочечниковые феохромоцитомы или гиперплазия мозгового вещества надпочечников при КТ выявляются реже. Это важно учитывать при попытках визуализации феохромоцитом у больных с синдромом МЭН II или БГЛ. Менее надежны результаты КТ и при параганглиомах, мелких метастазах и раннем рецидиве надпочечниковых опухолей.

В. Магнитно-резонансная томография (МРТ)

В диагностике феохромоцитом, параганглиом и их метастазов используют МРТ как с гадолиниевым усилением, так и без него. Внутривенное введение гадолиниевого контраста не провоцирует гипертонический криз и может применяться при аллергии к йодированным рентгеноконтрастным средствам.

У детей и беременных женщин МРТ является методом выбора, так как это исследование не сопряжено с облучением.

На Т1-взвешенных изображениях из-за отсутствия жировых клеток феохромоцитома дает слабый сигнал, сходный с таковым почек и мышц и отличающийся от сигнала аденом коркового вещества надпочечников, которые содержат жир. Обильное кровоснабжение феохромоцитом придает им яркий вид на Т2-взвешенных изображениях. Однако другие злокачественные опухоли и аденомы надпочечников, равно как и очаги кровоизлияний в них, также дают яркий сигнал на Т2-взвешенных изображениях. Поэтому с помощью МРТ невозможно точно решить, является ли объемное образование в надпочечниках именно феохромоцитомой. При феохромоцитомах диаметром более 0,5 см чувствительность этого метода составляет примерно 95%. Как и КТ, МРТ реже выявляет параганглиомы, метастазы и рецидивы небольших опухолей в надпочечниках. С помощью МРТ обнаруживаются внутри- и околосердечные, а также околососудистые параганглиомы, особенно прорастающие в полые и почечные вены. МРТ лучше КТ визуализирует параганглиомы мочевого пузыря и некоторые костные метастазы, о наличии которых свидетельствуют результаты сканирования с ^{123}I–МЙБГ или ПЭТ.

К недостаткам МРТ относятся высокая стоимость исследования и невозможность получения

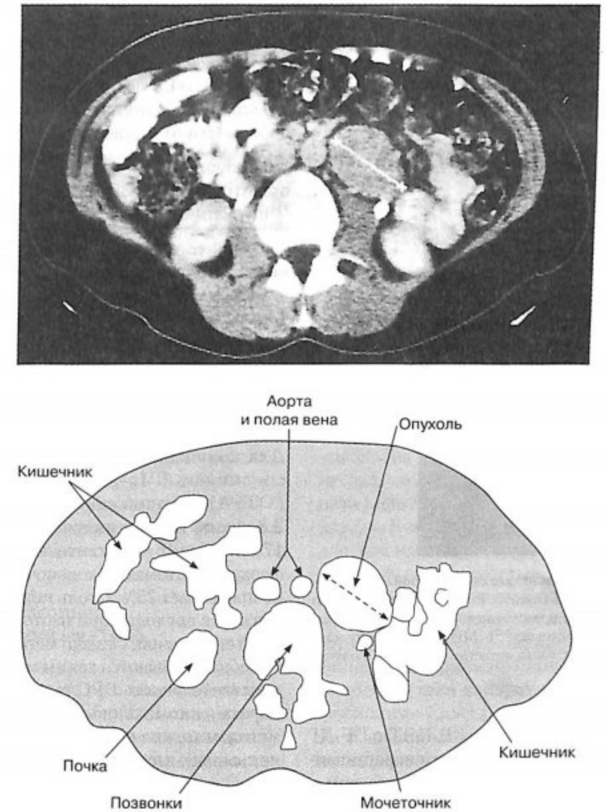


Рис. 12.11. Параганглиома левой почки, обнаруженная при КТ. Видны многие поддиафрагмальные структуры

четкого изображения легких (из-за изменения их формы при дыхании). Больные с патологическим ожирением также не подходят для спиральной МРТ. Можно использовать «открытый» сканер, но такой метод, как правило, менее чувствителен. Больным, страдающим клаустрофобией, перед исследованием назначают седативные средства.

Г. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ; рис. 12.12)

ПЭТ-сканирование проводят вскоре после внутривенного введения соединений, накапливающихся преимущественно в ткани опухоли и меченных короткоживущими изотопами. Эти изотопы излучают позитроны, которые, сталкиваясь с электронами, порождают гамма-фотоны, разлетающиеся в строго противоположных направлениях. Тело больного окружают чувствительными гамма-счетчиками; одновременная активация двух из них свидетельствует о локализации источника излучения прямо между ними. Это позволяет получать трехмерное объемное изображение опухолей и точно определять их местоположение. Особенно четкое изображение получают при сочетании ПЭТ с КТ.

Ткани с активным обменом веществ, в том числе опухоли, поглощают дезоксиглюкозу (ДГ). Для



Рис. 12.12. ПЭТ/КТ с ^{18}F-дезоксиглюкозой. Больной с резецированной забрюшинной параганглиомой. Виден крупный метастаз в левой вертлужной впадине и нисходящей ветви лонной кости, который практически не поглощал ^{123}I–МЙБГ. По поводу компрессии 4-го поясничного позвонка метастазом, больной получал ранее лучевую терапию

ПЭТ используют ДГ, меченную ^{18}F. ПЭТ с ^{18}F-ДГ проводят для выяснения локализации параганглиом и метастазов злокачественных феохромоцитом. Однако при этом получают изображение не только феохромоцитомы, но и любых опухолей, а также участков с ускоренным обменом веществ (воспаление, «дрожащие» мышцы), что снижает специфичность результатов исследования по сравнению с данными ^{123}I–МЙБГ-сканирования.

Для ПЭТ можно использовать также ^{18}F-дофамин. Это повышает специфичность метода, так как дофамин является субстратом транспортера норадреналина в опухолевой ткани.

ПЭТ обладает рядом преимуществ перед сканированием с МЙБГ, так как может выполняться почти сразу после введения изотопа, тогда как сканирование с МЙБГ производят только через 24–48 часов. Кроме того, ПЭТ не требует предварительной блокады щитовидной железы. Однако ПЭТ обходится очень дорого и по чувствительности и специфичности уступает сканированию с ^{123}I- или ^{131}I–МЙБГ. Период полураспада ^{18}F составляет всего 2 часа, и этот изотоп получают в циклотроне. Поэтому ПЭТ с ^{18}F-ДГ или ^{18}F-дофамином производят только в медицинских центрах, расположенных поблизости от циклотрона.

Д. Визуализация рецепторов соматостатина (ВРС) с помощью ^{111}In-октреотида

Рецепторы соматостатина расположены на поверхностной мембране клеток и сопряжены с G-белками. Различают 5 подтипов таких рецепторов. Примерно в 70% случаев феохромоцитомы экспрессируют рецепторы соматостатина (особенно 2-го и 4-го типа). Октреотид, стабильный аналог соматостатина, состоящий из 8 аминокислотных остатков, обладает высоким сродством к рецепторам соматостатина 2-го типа. Для получения изображения к октреотиду присоединяют ^{111}In-диэтилентриаминпентацетат (DTPA). Период полураспада ^{111}In составляет 2,8 суток; изотоп излучает γ-фотоны с энергией 173 и 247 кэВ. Чувствительность этого метода при феохромоцитомах и околопочечных параганглиомах не превышает 25%. Столь низкая чувствительность связана с поглощением изотопа почками и выведением его с мочой. Однако метастазы феохромоцитомы обнаруживаются таким методом в 87% случаев; чувствительность ВРС высока также в отношении параганглиом головы и шеи (хемодектом). Этим методом можно обнаружить некоторые метастазы, не выявляемые при сканировании с МЙБГ, и наоборот. С помощью этого метода удавалось получать изображение параганглиом сердца, которые не визуализировались при сканировании с МЙБГ.

^{111}In поглощается не только почками, но и щитовидной железой, гипофизом, слюнными железами, желчным пузырем, кишечником, селезенкой, печенью и молочными железами. Он накапливается также в очагах инфекции и местах недавнего хирургического вмешательства, что может искажать результаты сканирования.

Е. УЗИ

При УЗИ области живота феохромоцитомы обычно имеют вид четко отграниченных опухолей. В крупных феохромоцитомах часто обнаруживаются кровоизлияния, очаги некроза и кисты, придающие опухоли негомогенную структуру. У худых людей феохромоцитомы выявляются этим методом

в 85% случаях. Однако данные УЗИ неспецифичны для феохромоцитом, и последние невозможно отличить от аденом надпочечников или новообразований в верхнем полюсе почек. Левосторонние феохромоцитомы можно спутать также с опухолью хвоста поджелудочной железы, а правосторонние — с опухолью печени. С помощью УЗИ пытаются обнаружить феохромоцитому у беременных женщин и маленьких детей, но в таких случаях МРТ более информативно. УЗИ проводят также при подозрении на шейные параганглиомы и наблюдении за их динамикой. Этот метод используют и при эндоскопии, что позволяет обнаружить небольшие феохромоцитомы, лимфогенные метастазы и местные рецидивы опухоли. С помощью трансвагинального УЗИ удается выявить параганглиомы таза и мочевого пузыря.

Ж. Селективная катетеризация вен для определения катехоламинов в сыворотке

К такому способу прибегают редко, хотя он позволяет установить, секретирует ли феохромоцитома или параганглиома катехоламины и их метаболиты.

Чрескожная тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) надпочечников

В большинстве случаев при диагностике феохромоцитом можно обойтись без ТАБ. Однако некоторые опухоли, случайно обнаруживаемые при КТ или УЗИ, не имеют клинических или биохимических проявлений, и для оценки их характера можно проводить ТАБ. Без предварительной блокады α-адренорецепторов биопсия опухоли может вызвать гипертонический криз, а также смертельное кровотечение. Полиморфизм и гиперхромность клеточных ядер феохромоцитом делает их трудно отличимыми от других злокачественных опухолей. Крупные левосторонние феохромоцитомы по своему строению и изображению при КТ напоминают рак хвоста поджелудочной железы.

Предоперационное медикаментозное лечение

До операции необходимо стабилизировать гемодинамику больных с помощью гипотензивных средств. У больных, принимающих большие дозы таких препаратов, следует ежедневно измерять артериальное давление и пульс в положении лежа, сидя и стоя. Больные должны уметь сами измерять давление и пульс во время любых приступов. Короткая предоперационная подготовка (в течение 4–7 дней) предотвращает подъем артериального давления во время операции так же эффективно, как и более длительная. При необходимости срочной операции используют внутривенное введение сосудорасширяющих средств (никардипина, нитропруссида натрия, нитроглицерина; см. ниже).

А. Антагонисты кальция

Антагонисты кальция (блокаторы кальциевых каналов) являются прекрасным гипотензивным средством для больных с феохромоцитомами и переносятся лучше α-адреноблокаторов. Кроме того, предоперационная подготовка больных этими средствами снижает потребность в инфузионной терапии во время самой операции. По данным одного из исследований, 70 больных с феохромоцитомой удавалось успешно подготовить к операции с помощью антагонистов кальция (обычно никардипина). Никардипин назначают внутрь по 20–40 мг каждые 8 часов (существует препарат никардипина длительного действия, который можно принимать в дозе 30–60 мг каждые 12 часов). Аналогичный антагонист кальция, нифедипин, также принимают по 30–60 мг 1–2 раза в сутки. Подъемы артериального давления во время приступов обычно быстро купируются приемом 10 мг нифедипина (для ускорения действия капсулу разжевывают). При этом необходимо тщательно контролировать артериальное давление. В одном из исследований нифедипин повышал поглощение МЙБГ (при сканировании) у 4 из 8 больных с феохромоцитомой. Не исключено, что нифедипин тормозит рост опухоли и ее метастазов, поскольку его добавление к клеткам феохромоцитомы in vitro снижало митотический индекс и пролиферацию клеток. Возможность аналогичного действия нифедипина in vivo не проверялась. Еще одним эффективным средством является длительно действующий препарат верапамила, который принимают внутрь по 120–240 мг один раз в сутки.

Б. Альфа-адреноблокаторы

В предоперационной подготовке большинства больных с феохромоцитомой уже давно применяются α-адреноблокаторы, которые назначают больным даже при нормальном артериальном давлении. Чаще всего используют неселективный α-блокатор феноксибензамин. Его назначают

внутрь в начальной дозе 10 мг в сутки, каждые 3–5 дней увеличивая дозу на 10 мг, пока артериальное давление не упадет ниже 140/90 мм рт. ст. Феноксибензамин не блокирует синтез катехоламинов. Более того, синтез катехоламинов и метанефринов на фоне α-адреноблокады даже усиливается. Феноксибензамин повышает частоту сердечных сокращений, но снижает частоту желудочковых аритмий. Во время его приема необходимо увеличивать потребление жидкости, не допуская появления симптомов ортостатической гипотонии. К частым побочным эффектам феноксибензамина относятся сухость во рту, головная боль, диплопия, нарушение эякуляции, заложенность носа. Если планируется определение катехоламинов в моче или сканирование с ^{123}I–МЙБГ, деконгестанты применять нельзя; вместо них используют антигистаминные средства. Хроническая терапия феноксибензамином (при неоперабельной феохромоцитоме или ее метастазах) переносится плохо, и в таких случаях применяют другие средства (см. ниже), иногда вместе с малыми дозами феноксибензамина.

Плацента проницаема для феноксибензамина, и его концентрация в крови плода на 60% выше, чем у матери. Это может быть причиной артериальной гипотонии и угнетения дыхания у новорожденных в течение нескольких дней. Большинству больных достаточно принимать по 30–60 мг феноксибензамина в сутки, но иногда дозу приходится увеличивать до 140 мг/сутки. Чрезмерной блокады α-адренорецепторов следует избегать, так как это грозит значительным падением артериального давления после операции. Кроме того, чрезмерная блокада таких рецепторов может затушевывать важнейшие показатели, на которые ориентируются хирурги во время операции (например, падение артериального давления после полной резекции опухоли или усиление гипертонии при пальпации живота в случаях множественных опухолей или метастазов). Другим α-адреноблокатором, с успехом применяющимся в медикаментозной терапии феохромоцитомы, является доксазозин, который принимают внутрь по 2–16 мг в сутки. Прием короткодействующих селективных α-адреноблокаторов (например, празозина) сопряжен с менее выраженной рефлекторной тахикардией и послеоперационной артериальной гипотонией. Начальная доза празозина составляет 0,5 мг/сутки; при необходимости ее можно увеличивать до 10 мг дважды в сутки.

В. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)

При лечении артериальной гипертонии у больных с феохромоцитомами с успехом применяют ингибиторы АПФ, но не в качестве монотерапии. Катехоламины стимулируют секрецию ренина, который усиливает продукцию ангиотензина I, превращающегося под действием АПФ в ангиотензин II. Ингибиторы АПФ разрывают эту цепь. Кроме того, в ткани феохромоцитомы присутствуют рецепторы ангиотензина II. В комплексной гипотензивной терапии используют и **блокаторы ангиотензиновых рецепторов**. При беременности ингибиторы АПФ противопоказаны, так как их применение во втором и третьем триместрах может приводить к нарушениям развития плода (гипоплазии черепа, почечной недостаточности, деформации конечностей и черт лица, гипоплазии легких, внутриутробной задержке роста, сохранению артериального протока) и даже к его гибели.

Г. Бета-адреноблокаторы

В начале гипотензивной терапии α-адреноблокаторами и антагонистами кальция β-блокаторы обычно не назначают, но их можно применять позднее для устранения таких последствий α-адреноблокады, как горячие приливы, сердцебиения или тахикардия. Важно начинать лечение именно с α-адреноблокаторов, поскольку при высоком уровне норадреналина в сыворотке блокада β_2-адренорецепторов (опосредующих вазодилатацию) в отсутствие блокады α_1-рецепторов (опосредующих вазоконстрикцию) может вызвать гипертонический криз. Временное повышение артериального давления наблюдалось даже при приеме смешанного α- и β-блокатора **лабеталола**. Эффективным β-блокатором является метопролол. Иногда используют **пропранолол** по 10–40 мг внутрь 4 раза в сутки. Пропранолол проникает через плаценту и может вызывать внутриутробную задержку роста плода. У новорожденных от матерей, получавших пропранолол, отмечается брадикардия, респираторный дистресс-синдром и гипогликемия.

Д. Метирозин (α-метилпаратирозин)

Метирозин ингибирует тирозингидроксилазу, катализирующую первую реакцию биосинтеза катехоламинов. Этот препарат обладает побочными эффектами, и его обычно применяют в качестве

гипотензивного средства лишь у больных с метастазами феохромоцитомы. Однако его можно добавлять к другим гипотензивным препаратам для лечения упорной артериальной гипертонии перед операцией. Метирозин принимают внутрь по 250 мг (в капсулах) каждые 6 часов. С промежутками в 3–4 дня дозу можно увеличивать, ориентируясь на артериальное давление и побочные эффекты. Максимальная доза составляет 4 г в сутки. Экскреция катехоламинов при этом обычно снижается на 35–80%. Использование метирозина в предоперационной подготовке больных обусловливает меньший подъем давления и предотвращает аритмии во время операции, но усугубляет гипотонию в течение нескольких дней после нее. Побочные эффекты метирозина включают заторможенность, нарушения психики, экстрапирамидные симптомы и потенцирование действия седативных средств и фенотиазинов. Может иметь место кристаллурия и мочекаменная болезнь, поэтому необходимо потреблять большое количество жидкости. Метирозин не препятствует поглощению МЙБГ опухолью, что позволяет одновременно проводить сканирование с ^{123}I–МЙБГ или терапию высокими дозами ^{131}I–МЙБГ.

Е. Октреотид

Применение октреотида у больных с феохромоцитомами пока не получило официального одобрения. В то же время показано, что подкожное введение октреотида по 100 мкг 3 раза в сутки ослабляет подъемы артериального давления во время приступов и уменьшает экскрецию катехоламинов в тех случаях, когда гипертонию не удается устранить другими медикаментозными средствами. Лечение октреотидом ослабляло боли в костях у женщины с метастазами параганглиомы, которые жадно поглощали ^{111}In-октреотид. Терапию октреотидом обычно начинают с подкожного введения по 50 мкг каждые 8 часов. Часто возникают побочные эффекты в виде тошноты, рвоты, болей в животе и головокружения. Если препарат хорошо переносится, его дозу можно постепенно повышать до 1500 мкг в сутки. Не исключено использование октреотида LAR, который можно вводить 1 раз в месяц.

Ж. Другие средства

У больных с феохромоцитомами иногда наблюдаются периодические подъемы температуры тела, связанные с секрецией опухолью ИЛ-6. Нестероидные противовоспалительные средства (напроксен) облегчают симптомы лихорадки.

Хирургическое лечение феохромоцитом и параганглиом

А. Предоперационная подготовка

Перед операцией у больных необходимо снизить артериальное давление с помощью медикаментозных средств (см. выше) и вводить большое количество жидкости. Инфузионную терапию следует начинать не менее чем за день до операции. Предварительно можно заготовить кровь больного для аутологичного переливания. Переливание двух ампул крови в течение 12 часов перед операцией уменьшает риск послеоперационного падения артериального давления. Во время операции необходимо постоянно контролировать давление, что требует катетеризации крупной артерии (например, бедренной), не подверженной спазму. Регистрация центрального венозного давления помогает определять необходимый объем вводимой жидкости. Больным группы высокого риска (с застойной сердечной недостаточностью или ишемической болезнью сердца) для оптимизации этого объема перед операцией устанавливают катетер в легочной артерии (катетер Свана–Ганца). Необходимо постоянно регистрировать электрокардиограмму. При катетеризации мочевого пузыря, интубации или разрезе кожи артериальное давление может резко повышаться, даже на фоне «полной» α-адренергической блокады. Пневмоперитонеум и манипуляции на опухоли при лапароскопическом вмешательстве обычно стимулируют выброс катехоламинов. Однако в этом случае колебания уровня катехоламинов и артериального давления все же меньше, чем при открытой полостной операции. Под рукой хирурга должны находиться все гипотензивные средства.

Непосредственно перед операцией можно проводить эмболизацию артериальных сосудов опухоли. Это облегчает операцию, особенно открытую резекцию очень крупных параганглиом, которая грозит обильным кровотечением. Особенно часто эмболизацию проводят при хирургических вмешательствах по поводу шейных параганглиом. Эта процедура должна выполняться опытным рентгенологом при тщательном мониторинге и в присутствии бригады анестезиологов.

Б. Анестезия

Безопасными и эффективными средствами для внутривенной анестезии являются пропофол, энфлуран, изофлуран, суфентанил, алфентанил и закись азота. Применяют миорелаксанты

с минимальными гипотензивными свойствами (например, векуроний). Возрастание артериального давления во время операции выше 160/90 мм рт. ст. купируют путем углубления анестезии или путем внутривенного введения вазодилататоров. Перевязка надпочечниковой вены сопровождается резким снижением уровня катехоламинов в сыворотке, и резекция феохромоцитомы может привести к острому падению давления. Поэтому непосредственно перед перевязкой надпочечниковой вены введение вазодилататоров следует прекратить.

В. Гипотензивные и антиаритмические средства

1. Внутривенная инфузия антагониста кальция никардипина со скоростью 2–6 мкг/кг в минуту эффективно снижает артериальное давление. Никардипин в качестве единственного сосудорасширяющего средства во время операции с успехом применялся у больных с феохромоцитомами (в двух сериях наблюдений, включавших 70 и 19 больных).

2. Внутривенная инфузия нитропруссида натрия эффективно купирует приступы артериальной гипертонии. К преимуществам этого средства относятся широкая осведомленность о его действии и кратковременность эффекта. Нитропруссид вводят обычно со скоростью 0,3–10 мкг/кг в минуту. Большая скорость увеличивает продолжительность его действия. Длительная (более 6 часов) инфузия нитропруссида вызывает образование токсических концентраций цианида, что можно предотвратить одновременным введением тиосульфата натрия (1г/100 мг нитропруссида).

3. Внутривенная инфузия нитроглицерина препятствует развитию артериальной гипертонии в периоперационном периоде. Скорость введения нитроглицерина колеблется от 5 до 100 мкг в минуту. Поскольку нитроглицерин адсорбируется на поливинилхлоридных стенках катетера, следует использовать катетеры из другого материала. Инфузия нитроглицерина может вызывать головную боль и падение артериального давления. При длительном введении больших доз препарата развивается метгемоглобинемия, проявляющаяся цианозом на фоне нормального PO_2 артериальной крови. В таких случаях инфузию нитроглицерина немедленно прекращают и внутривенно вводят метиленовый синий в дозе 1–2 мг/кг.

4. Месилат фентоламина — короткодействующий α-адреноблокатор с периодом полужизни при внутривенном введении 19 минут. Для снижения артериального давления его вводят одномоментно в дозах 5–15 мг (детям 1–3 мг) или путем длительной инфузии со скоростью 0,5–1 мг в минуту. Побочные эффекты включают гипотонию, тахикардию, аритмии сердца, заложенность носа, тошноту и рвоту.

5. Имеются данные о возможности купирования гипертонии во время резекции феохромоцитомы у беременных женщин путем внутривенного введения магния.

6. При возникновении желудочковых аритмий можно внутривенно вводить лидокаин в дозах 50–100 мг.

7. Предсердные тахиаритмии устраняют внутривенным одномоментным введением 1 мг атенолола или постоянной инфузией короткодействующего β-адреноблокатора эсмолола.

8. Лабеталол, атропин и диазоксид применять нельзя. Лабеталол, обладающий длительным действием, усиливает послеоперационную гипотонию. Кроме того, этот препарат вначале даже увеличивает артериальное давление, поскольку в течение короткого времени его β-блокирующий эффект не компенсируется стимуляцией α-адренорецепторов. Лабеталол также ингибирует поглощение МИБГ опухолью и может завышать результаты определения катехоламинов в моче.

Атропин не используется в предоперационной подготовке больных с феохромоцитомами потому, что может вызывать аритмии сердца и резкое повышение артериального давления, а диазоксид при одномоментном внутривенном введении вызывает глубокую гипотонию.

Г. Операция

Периоперационная смертность больных с феохромоцитомами не превышает 2–4%, но осложнения встречаются почти в 24% случаях. К осложнениям самой операции относится спленэктомия, которая чаще производится при открытом доступе, чем при лапароскопическом вмешательстве. Хирургические осложнения чаще имеют место у больных с тяжелой гипертонией и при повторных операциях. Правильная предоперационная подготовка больных, точная локализация опухоли и скрупулезность выполнения всех манипуляций сводят риск операционных осложнений и смертности к минимуму.

1. **Лапароскопия.** Методом выбора при опухолях надпочечников менее 6 см в диаметре является лапароскопическая резекция. Обычно в таких случаях производят четыре подреберных разреза по 10–12 мм. Возможность выяснения локализации опухоли до операции обусловила широкое распространение этого подхода. Однако инвазивные и более крупные опухоли могут требовать открытой операции. При крупных феохромоцитомах используют боковой лапароскопический подход, увеличивающий сферу обзора брюшной полости и позволяющий проверить наличие метастазов в печени. В случаях мелких надпочечниковых опухолей, а также у больных, ранее перенесших абдоминальную операцию, предпочитают задний лапароскопический подход.

Лапароскопия позволяет подробно рассмотреть опухоль и оценить ее кровоснабжение. Феохромоцитому «упаковывают», чтобы предотвратить ее фрагментацию и попадание опухолевых клеток в места разрезов. При крупных опухолях лапароскопические разрезы расширяют, чтобы прошла рука хирурга. При лапароскопических операциях приступы артериальной гипотонии наблюдаются реже и выражены слабее. Кроме того, при таком подходе больной испытывает меньшую боль после операции и раньше начинает нормально есть; уменьшается и срок госпитализации (в среднем 3 дня против 7 дней при открытой адреналэктомии). Больные обычно начинают есть и ходить уже на следующий день. Лапароскопическую операцию можно проводить и при беременности. Такой подход с успехом применяется и при некоторых параганглиомах. Смертность во время операции в специализированных клиниках не достигает и 3%.

2. **Эндоскопическая адреналэктомия.** При этой операции используют три подреберных троакара по 2–5 мм и более крупный троакар, проведенный через пупочное кольцо. По данным одной из серий наблюдений, включавшей 15 больных с феохромоцитомой, такой подход сокращает время операции и выздоровления по сравнению со стандартным лапароскопическим подходом. Однако это вмешательство требует опыта проведения лапароскопии.

3. **Операция с сохранением коркового вещества надпочечников.** Все больные, перенесшие двустороннюю тотальную адреналэктомию, нуждаются в пожизненной заместительной терапии глюко- и минералокортикоидами. Во избежание этого при семейных или двусторонних феохромоцитомах проводят селективную лапароскопическую резекцию небольших опухолей, сохраняя корковое вещество надпочечников. К сожалению, после таких операций частота рецидива феохромоцитом достигает 24%.

4. **Открытая лапаротомия.** Открытая лапаротомия показана больным с очень крупными феохромоцитомами или параганглиомами, а также при необходимости уменьшить массу метастазов. Обычно используют передний доступ (по средней линии живота) или подреберный разрез. При параганглиомах мочевого пузыря иногда достаточно выполнить его частичную резекцию. При невозможности полной резекции крупной параганглиомы приходится удалять пузырь целиком и накладывать анастомоз между мочеточниками и кишкой. Возможна также конструкция нового мочевого пузыря из подвздошной кишки.

Д. Лечение шока, развивающегося после резекции феохромоцитомы

Сразу же после перевязки надпочечниковой вены (особенно у больных с опухолями, секретирующими норадреналин) может развиться тяжелый шок и сосудистый коллапс. Причиной резкого падения артериального давления является десенситизация α_1-адренорецепторов, сохранение эффекта гипотензивных средств и уменьшение объема плазмы. Предоперационная подготовка антагонистами кальция или α-блокаторами, наряду с внутривенным введением жидкости и переливанием крови во время операции, снижают риск шока. Поэтому непосредственно перед перевязкой надпочечниковой вены прекращают внутривенное введение гипотензивных средств. Лечение шока включает внутривенное вливание большого количества физиологического или коллоидного раствора. Иногда требуется вводить внутривенно очень большие дозы норадреналина.

Е. Внутривенное введение глюкозы

Для предотвращения послеоперационной гипогликемии сразу после удаления феохромоцитомы начинают внутривенно вводить 5% раствор глюкозы с постоянной скоростью около 100 мл/час.

Феохромоцитома и беременность

В первые 6 месяцев беременности можно назначать α-адреноблокаторы с последующей лапароскопической резекцией феохромоцитомы. Если же опухоль обнаруживают лишь в последнем триместре беременности, то ограничиваются лечением α-адреноблокаторами и как можно раньше осуществляют кесарево сечение. Используют также внутривенное введение магния. Удаление опухоли проводят после родоразрешения.

Феноксибензамин проходит через плаценту и накапливается в организме плода. На 26-й день после начала лечения матери феноксибензамином его уровень в пуповинной крови новорожденного на 60% выше, чем в сыворотке матери. Поэтому у таких новорожденных некоторое время наблюдаются артериальная гипотония и угнетенное состояние. Теоретически на последних сроках беременности следовало бы использовать короткодействующие селективные α-блокаторы (например, празозин), а не длительно действующие. Хронический прием таких средств увеличивает риск гибели плода. Празозин начинают принимать внутрь по 0,5 мг в сутки; при необходимости дозу можно повышать до 10 мг дважды в сутки. Нифедипин переносится лучше.

Приема β-блокаторов при беременности следует по возможности избегать. Плацента проницаема для пропранолола, который может вызывать внутриутробную задержку роста плода. У новорожденных от матерей, получавших пропранолол, наблюдается брадикардия, угнетение дыхания и гипогликемия. Поэтому тяжелые тахиаритмии при кесаревом сечении следует купировать инфузией эсмолола, обладающего очень коротким периодом полужизни.

Злокачественные феохромоцитомы и параганглиомы

Примерно у 10% больных с феохромоцитомами к моменту установления диагноза уже имеются метастазы. Еще у 5% больных метастазы появляются в течение последующих 5–20 лет. Метастазы феохромоцитомы или инвазия окружающих тканей у больных с синдромом МЭН IIа к моменту диагноза существуют в 4% случаях, при БГЛ — в 8% и при НФ-1 — в 12%. Параганглиомы бывают злокачественными чаще (в 30–50% случаев). Раннее выявление опухоли, вероятно, уменьшает риск метастазирования.

Метастазы можно обнаружить уже при первом КТ или сканировании с МЙБГ. Ни гистологическое исследование, ни эндокринные показатели не позволяют с уверенностью судить о доброкачественном или злокачественном характере опухоли. Однако при ее вненадпочечниковой локализации, крупных размерах (более 6 см в диаметре), больших участках некроза, прорастании в сосуды или в окружающие ткани вероятность ее злокачественного характера выше. Опухоли, экспрессирующие мРНК *c-myc*, также чаще бывают злокачественными. Высокую концентрацию НСЭ в сыворотке находили у 50% больных со злокачественными феохромоцитомами, тогда как у всех 13 больных с доброкачественными опухолями уровень этого фермента оставался нормальным.

При злокачественных феохромоцитомах несколько чаще обнаруживается повышенный уровень НПY в сыворотке, но на основании этого признака судить о характере опухоли невозможно. О ее злокачественности свидетельствует только наличие метастазов, которые выявляются при сканировании всего тела с ^{123}I–МЙБГ или ^{111}In-октреотидом, при ПЭТ и КТ области живота, таза и груди. После резекции опухоли, кажущейся доброкачественной, необходимо постоянно наблюдать за больным, поскольку метастазы могут проявляться даже через 20 лет и более. В первые 2 недели после успешной резекции одиночной феохромоцитомы уровни норадреналина и норметанефрина в моче и ХгА в сыворотке обычно нормализуются, но это не гарантирует доброкачественности опухоли, так как не исключает присутствия мелких нефункционирующих метастазов.

Метастазы следует отличать от доброкачественных параганглиом, мультицентрических параганглиом, второй феохромоцитомы и опухолей, развившихся из клеток, попавших в брюшную полость во время операции. Возможны также ложноположительные результаты сканирования с ^{123}I–МЙБГ. Злокачественные феохромоцитомы обычно метастазируют в кости, лимфоузлы, печень, второй надпочечник, легкие, а иногда — в головной мозг и мышцы (табл. 12.19). Костные метастазы наиболее часто обнаруживаются в позвоночнике, подвздошных и седалищных костях, ключицах и проксимальных отделах бедренных и плечевых костей. Нередко метастазы локализуются в черепе, особенно в лобной кости. Параганглиомы могут разрушать прилежащие позвонки и сдавливать спинной мозг. Пятилетняя выживаемость больных при наличии метастазов составляет примерно 50%. Однако при множественных метастазах в легких прогноз, как правило, значительно хуже.

При операции крупные метастазы лучше удалять вместе с основной опухолью. КТ может и не выявлять мелкие метастазы в брюшной полости, которые до операции обнаруживались при сканировании с ^{123}I–МЙБГ. В таких случаях в процессе операции используют портативный гамма-счетчик. Необходимо поддерживать артериальное давление в приемлемых границах.

Таблица 12.19. Локализация метастазов у 41 больного со злокачественными феохромоцитомами[1]

Локализация	Обнаруженные при аутопсии (n = 26)	Обнаруженные при жизни (n = 15)	Процент
Кости	12	6	44
Печень	12	3	37
Лимфоузлы	11	4	37
Легкие	9	2	27
ЦНС	4	0	10
Плевра	4	0	10
Почки	2	0	5
Поджелудочная железа	1	0	2
Сальник	1	0	2

[1] *Schonebeck J.*: Scand J Urol Nephrol. 1969; 3: 66. Воспроизведено с разрешения.

При метастазах феохромоцитом и параганглиом проводят химиотерапию. Одна из предложенных схем химиотерапии включает введение циклофосфамида, винкристина и дакарбазина (CVD). При введении этих препаратов через 21 день полная и частичная ремиссия у 12 больных наблюдалась в 57% случаев. При метастазах параганглиом CVD-терапия приводила к частичной ремиссии или стабилизации процесса у большинства больных, но после прекращения лечения рост опухолей обычно возобновлялся. Высокие дозы ^{131}I–МЙБГ на время подавляют рост метастазов в костном мозге (см. ниже).

При метастазах в позвоночнике, длинных костях или костях черепа используют наружное облучение.

Амитриптилин и флуоксетин in vitro защищают клетки феохромоцитомы от повреждения, вероятно, за счет индукции супероксиддисмутазы. Поэтому при метастазах феохромоцитомы не следовало бы принимать трициклические антидепрессанты или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, хотя данные о влиянии этих препаратов на выживаемость соответствующих больных отсутствуют.

А. Лучевая терапия

Наружное облучение больных с метастазами в позвоночнике или костях черепа может ослаблять боль и улучшать неврологические показатели. Однако клетки феохромоцитомы относительно резистентны к обычной лучевой терапии, и при крупных первичных опухолях или метастазах в брюшной полости такая терапия неэффективна и может вызывать лучевой энтерит и осложнения при последующих хирургических вмешательствах (плохое заживление ран, инфекции и свищи). Вместе с тем при рецидивах небольших опухолей можно использовать стереотаксическую радиохирургическую систему CyberKnife. Облучение опухолей снижает их способность поглощать ^{131}I–МЙБГ; поэтому лучевой терапии предпочитают хирургическое удаление основной массы абдоминальных или торакальных опухолей.

Б. Применение ^{131}I–МЙБГ

^{131}I–МЙБГ был впервые использован для лечения злокачественной феохромоцитомы в 1983 г. в Мичиганском университете. В дальнейшем этот метод применялся у многих больных. Обычно повторно вводят ^{131}I–МЙБГ в дозах до 200 мКи (7,4 ГБк). Препарат поглощается многими нефункционирующими феохромоцитомами и их метастазами (в чем следует предварительно убедиться при сканировании; сканирование всего тела проводят и после распада введенного изотопа).

Введение больших доз ^{131}I–МЙБГ (более 500 мКи, или 12 мКи/кг массы тела) требует соблюдения предварительных условий. При множественных метастазах в костях проводят биопсию костного мозга, чтобы убедиться в отсутствии его поражения. Затем получают стволовые клетки периферической крови (СКПК), активируют их гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) и замораживают. В случаях длительного угнетения костномозгового кроветворения после лечения большими дозами ^{131}I–МЙБГ больному вводят обратно его СКПК (после их оттаивания). Для снижения риска повреждения щитовидной железы свободным ^{131}I (образующимся при метаболизме ^{131}I–МЙБГ) больным предварительно вводят йодид и перхлорат калия. В некоторых случаях использовали очень большие дозы ^{131}I–МЙБГ [до 18 мКи/кг массы тела, максимум 1150 мКи (42,6 ГБк)], которые вводили внутривенно примерно за 2 часа. Заранее катетеризировали мочевой пузырь и давали

больным нефенотиазиновые противорвотные средства. Больные оставались в экранированной свинцом палате примерно 5–7 суток, пока их γ-излучение не падало до приемлемого уровня.

У большинства больных наблюдалась частичная ремиссия или стабилизация процесса и ослабевали боли. Полная ремиссия имела место главным образом при небольших опухолях. Лечение высокими дозами [131]I–МЙБГ увеличивало 5-летнюю выживаемость больных. Та или иная степень угнетения костномозгового кроветворения продолжалась примерно 2,5 недели. К другим вредным последствиям такого лечения относятся тошнота, сиаладенит и временное выпадение волос. В дальнейшем может развиваться угнетение костномозгового кроветворения и бесплодие. Увеличивается и пожизненный риск развития других злокачественных опухолей, особенно миелодисплазий и лейкозов. Иногда лечение приходится повторять.

Прогноз

Совершенствование предоперационной подготовки и техники самой операции привело к снижению смертности больных до 3%. Лапароскопические вмешательства снижают периоперационную летальность и сроки госпитализации. Однако в 25% случаев артериальная гипертония сохраняется даже после полной резекции феохромоцитом. Возобновление гипертонии служит показанием к повторным поискам феохромоцитомы.

Пятилетняя выживаемость больных с доброкачественными феохромоцитомами достигает 96%. К факторам риска смерти относятся размеры опухоли более 5 см, наличие метастазов и местная инвазия тканей. Однако отдаленная смертность оказывается гораздо выше ожидаемой. При регистрации исходов феохромоцитомы у 121 больного периоперационная летальность отсутствовала, но артериальная гипертония сохранялась в 50% случаях. Наблюдение продолжалось в среднем 15 лет. За этот срок умерли 42 больных, тогда как в контрольной группе из такого же числа людей соответствующего возраста этот показатель составлял 24. Таким образом, относительный риск смерти увеличился на 78% (1,78). Причинами смерти больных в 20 случаях были сердечно-сосудистые заболевания, в 6 — сопутствующие нейроэктодермальные опухоли, в 5 — другие злокачественные опухоли, в 7 — случайная гибель и в 4 — злокачественная феохромоцитома.

При метастазирующих феохромоцитомах 5-летняя выживаемость больных составляет всего 44%. Еще хуже прогноз у больных с диффузным поражением легких. Строгий контроль артериального давления, а также расширенная резекция первичной опухоли и метастазов могут повысить выживаемость. Метастазирующие и рецидивирующие феохромоцитомы и параганглиомы значительно различаются своей агрессивностью. Некоторые из них протекают скрыто, и больные живут долго. Лечение [131]I–МЙБГ при метастазах, поглощающих это соединение, также может облегчать симптомы и увеличивать продолжительность жизни больных.

Пожизненное наблюдение за оперированными больными

Все больные с феохромоцитомами нуждаются в пристальном наблюдении после операции. Необходимо пожизненно контролировать состояние сердечно-сосудистой системы и устранять все факторы риска заболеваний этой системы. Кроме того, следует выяснять возможность семейных генетических синдромов и искать сопутствующие злокачественные опухоли. Сохранение симптомов или артериальной гипертонии может указывать на рецидив опухоли в месте операции, обсеменение брюшины, наличие феохромоцитомы во втором надпочечнике или параганглиомы, а также на присутствие метастазов. Примерно в 10% случаев метастазы феохромоцитом имеются уже при постановке диагноза или появляются вскоре после операции. Еще в 5% случаев в течение последующих 20 лет проявляются скрытые метастазы. У других больных возникают множественные опухоли в брюшной полости, вероятно, вследствие обсеменения брюшины (спонтанного или вызванного хирургическим вмешательством).

У больных определяют содержание катехоламинов, метанефринов и креатинина в суточной моче. Первый такой анализ производят не ранее чем через 2 недели после операции, поскольку повышенная экскреция катехоламинов часто сохраняется в течение 10 суток после успешной резекции опухоли (см. выше). На протяжении первого года после операции исследования проводят 4 раза, в дальнейшем (в течение не менее 5 лет) — ежегодно или раз в полгода. Повышение или сохранение высокого уровня ХгА в сыворотке обычно указывает на рецидив феохромоцитомы или наличие метастазов. Даже нефункционирующие опухоли могут давать функционирующие метастазы. Таким образом, за такими больными необходимо пожизненное наблюдение.

В течение первого года после операции еженедельно, а в дальнейшем — ежемесячно, проверяют артериальное давление в домашних условиях. При повышении давления или возобновлении симптомов необходимо полное обследование больного.

Сканирование с [123]I–МЙБГ рекомендуется во всех случаях, но особенно при сомнениях относительно полноты резекции феохромоцитомы, а также больным, оперированным по поводу параганглиомы или множественных опухолей. Первое сканирование обычно проводят через несколько месяцев после операции. Последующие сканирования или ПЭТ особенно показаны больным со злокачественными или нефункционирующими феохромоцитомами.

ЛИТЕРАТУРА

Мозговое вещество надпочечников и физиология симпатической нервной системы

Arner P: Novel target genes for catecholamines in skeletal muscle. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:1998. [PMID:15126511]

Eisenhofer G, et al: Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. Pharmacol Rev 2004;56:331. [PMID:15317907]

Eisenhofer G, et al: Leaky catecholamine stores: undue waste or a stress response coping mechanism? Ann NY Acad Sci 2004;1018:224. [PMID: 15240373]

Genuth SM: The Adrenal Glands. In: Berne RM, Levy MN, Koeppen BM, Stanton BA (editors): Physiology, 5th ed. Mosby, 2004.

Hinson JP, et al: Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide. Endocr Rev 2000;21:138. [PMID: 10782362]

Hoffman BB: Adrenoreceptor-activating and other sympathomimetic drugs. In: Katzung BG (editor): Basic and Clinical Pharmacology, 9th ed. McGraw Hill, 2004.

Liggett SB: Polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor. N Engl J Med 2002;346:536. [PMID: 11844862]

Munakata M et al: Clinical significance of blood pressure response triggered by a doctor's visit in patients with essential hypertension. Hypertens Res 2002;25:343. [PMID: 12135311]

O'Connor DT et al: Early decline in the catecholamine release-inhibitory peptide catestatin in humans at genetic risk of hypertension. J Hypertens 2002;20:1335. [PMID: 12131530]

Taupenot L et al: The chromogranin-secretogranin family. N Engl J Med 2003;348:1134. [PMID: 12646671]

Viguerie N et al: In vivo epinephrine-mediated regulation of gene expression in human skeletal muscle. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:2000. [PMID: 15126512]

Vincent S, Robertson D: The broader view: catecholamine abnormalities. Clin Auton Res 2002:12:144. [PMID: 12102462]

Недостаточность адренергической регуляции

Granberg V et al: Autoantibodies to autonomic nerves associated with cardiac and peripheral autonomic neuropathy. Diabetes Care 2005;28:1959. [PMID: 16043739]

Robertson D et al: Familial orthostatic tachycardia due to norepinephrine transporter deficiency. Ann NY Acad Sci 2001;940:527. [PMID: 11458707]

Феохромоцитомы и параганглиомы (общие вопросы)

Amar L et al: Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:2110. [PMID: 15644401]

Boedeker CC et al: Paragangliomas of the head and neck: diagnosis and treatment. Fam Cancer 2005;4:55. [PMID: 15883711]

Bravo EL, Tagle R: Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. Endocr Rev 2003;24:539. [PMID: 12920154]

Ein SH et al: Pediatric pheochromocytoma. A 36-year review. Pediatr Surg Int 1997;12:595. [PMID: 9354733]

Erickson D et al: Benign paragangliomas: clinical presentation and treatment outcomes in 236 patients. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:5210. [PMID: 11701678]

Kaltsas GA et al: The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. Endocr Rev 2004;25:458. [PMID: 15180952]

Khorram-Manesh A et al: Long-term outcome of a large series of patients surgically treated for pheochromocytoma. J Intern Med 2005;258:55. [PMID: 15953133]

Lehnert H (editor): Pheochromocytoma. Pathophysiology and Clinical Management. In: Grossman AB (editor): Frontiers of Hormone Research, vol 31. Karger, 2004.

Manger WM, Eisenhofer G: Pheochromocytoma: diagnosis and management update. Curr Hypertens Rep 2004;6:477. [PMID: 15527694]

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

Pacak K et al: Biochemical diagnosis, localization and management of pheochromocytoma: focus on multiple endocrine neoplasia type 2 in relation to other hereditary syndromes and sporadic forms of the tumour. J Intern Med 2005;257:60. [PMID: 15606377]
Yeo H, Roman S: Pheochromocytoma and functional paraganglioma. Curr Opin Oncol 2005;17:13. [PMID: 15608506]

Патофизиология феохромоцитом

Dubois LA, Gray DK: Dopamine-secreting pheochromocytomas: in search of a syndrome. World J Surg 2005;29:909. [PMID: 15951922]
Eisenhofer G et al: Biochemical and clinical manifestations of dopamine-producing paragangliomas: utility of plasma methoxytyramine. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:2068. [PMID: 15644397]
Eurin J et al: Release of neuropeptide Y and hemodynamic changes during surgical removal of human pheochromocytoma. Regulatory Peptides 2000;86:95. [PMID: 10672908]
Grouzmann E et al: Disappearance rate of catecholamines, total metanephrines, and neuropeptide Y from the plasma of patients after resection of pheochromocytoma. Clin Chem 2001;47:1075. [PMID: 11375294]
Higashi Y et al: Excess norepinephrine impairs both endotheliumdependent and -independent vasodilation in patients with pheochromocytoma. Hypertension 2002;39:513. [PMID: 11882600]
Kantorovich V, Pacak K: A new concept of unopposed beta-adrenergic overstimulation in a patient with pheochromocytoma. Ann Intern Med 2005;142:1026. [PMID: 15968023]
Lipsic E et al: Epinephrine producing pheochromocytoma. Is the secretory pattern decisive for the clinical manifestations? J Endocrinol Invest 2004;27:691. [PMID: 15505997]
Lonergan GJ et al: From the archives of the AFIP: neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, and ganglioneuroma: radiologic-pathologic correlation. Radiographics 2002;22:911. [PMID: 12110723]
Meunier JP et al: Cardiac pheochromocytoma. Ann Thorac Surg 2001;71:712. [PMID: 11235739]
Munakata M et al: Altered sympathetic and vagal modulations of the cardiovascular system in patients with pheochromocytoma: their relations to orthostatic hypotension. Am J Hypertens 1999;12:572. [PMID: 10371366]
Platts JK et al: Death from phaeochromocytoma: lessons from a post-mortem survey. J R Coll Physicians Lond 1995;29:299. [PMID: 7473324]
Schifferdecker B et al: Adrenergic shock—an overlooked clinical entity? Cardiol Rev 2005;13:69. [PMID: 15705255]
Sutton MG et al: Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma. Review of a 50-year autopsy series. Mayo Clin Proc 1981;56:354. [PMID: 6453259]
Vogel TW et al: Differential expression of erythropoietin and its receptor in Von Hippel-Lindau-associated and multiple endocrine neoplasia type 2-associated pheochromocytomas. J Clin Endocrinol Metab 2005;900:3747. [PMID:15769989]

Генетические аспекты феохромоцитом

Baddenhop RF et al: The prevalence of SDHB, SDHC, and SDHD mutations in patients with head and neck paraganglioma and association of mutations with clinical features. J Med Genet 2004;41:e99. [PMID: 15235042]
Baldisserotto M et al: Beckwith-Wiedemann syndrome and bilateral adrenal pheochromocytoma: sonography and MRI findings. Pediatr Radiol 2005;35:1132. [PMID: 15983774]
Baysal BE: Genomic imprinting and environment in hereditary paraganglioma. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2004;129:85. [PMID: 15264276]
Boedeker CC et al: Paragangliomas in patients with mutations of the SDHD gene. Otolaryngol Head Neck Surg 2005;132:467. [PMID: 15746863]
Brandi ML et al: Consensus: guidelines for diagnosis and therapy of MEN Type 1 and 2. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:5658. [PMID: 11739416]
Bryant J et al: Pheochromocytoma: the expanding genetic differential diagnosis. J Natl Cancer Inst 2003;95:1196. [PMID: 12928344]
Dannenberg H et al: Molecular genetic alterations in adrenal and extra-adrenal pheochromocytomas and paragangliomas. Endocr Pathol 2003;14:329. [PMID: 14739490]
Dannenberg H et al: Von Hippel-Lindau gene alterations in sporadic benign and malignant pheochromocytomas. Int J Cancer 2003;105:190. [PMID: 12673678]
Dannenberg H et al: Clinical characteristics of pheochromocytoma patients with germline mutations in SDHD. J Clin Oncol 2005;23:1894. [PMID: 15774781]
Eisenhofer G et al: Distinct gene expression profiles in norepinephrine-and epinephrine-producing hereditary and sporadic pheochromocytomas: activation of hypoxia-driven angiogenic pathways in von Hippel-Lindau syndrome. Endocr Relat Cancer 2004;11:897. [PMID: 15613462]
Elder EE et al: Pheochromocytoma and functional paraganglioma syndrome: no longer the 10% tumor. J Surg Oncol 2005;89:193. [PMID: 15719371]

Hes FJ et al: Clinical review 155: Pheochromocytoma in Von Hippel-Lindau disease. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:969. [PMID: 12629069]
Jimenez CJ et al: Pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma: a new genotype-phenotype correlation of the RET protooncogene 891 germline mutation. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:42 [PMID: 15292360]
Maher ER: Von Hippel-Lindau disease. Curr Mol Med 2004;4:833. [PMID: 15579030]
McWhinney SR et al: Large germline deletions of mitochondrial complex II subunits SDHB and SDHD in hereditary araganglioma. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:5694. [PMID: 15531530]
Muller U et al: SDHC mutations in hereditary paraganglioma/pheochromocytoma review. Fam Cancer 2005;4:9. [PMID: 15883704]
Neumann HP et al: Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations. JAMA 2004;292:943. [PMID: 15328326]
Opocher G et al: Pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease and neurofibromatosis type 1. Fam Cancer 2005;4:13. [PMID: 15883705]
Pawlu C et al: Genetic testing for pheochromocytoma-associated syndromes. Ann Endocrinol (Paris) 2005;66:178. [PMID: 15988378]
Shuin T et al: Recent advances in ideas on the molecular pathology and clinical aspects of Von Hippel-Lindau disease. Int J Clin Oncol 2004;9:283. [PMID: 15375704]
Simi L et al: Phenotype variability of neural crest derived tumours in six Italian families segregating the same founder SDHD mutation Q109X. J Med Genet 2005;42:e52. [PMID: 16061558]

Диагностические исследования и дифференциальная диагностика феохромоцитом

Davidson DE: Elevated urinary dopamine in adults and children. Ann Clin Biochem 2005;42:200. [PMID: 15949155]
d'Herbomez M et al: Chromogranin A assay and 131I-MIBG scintigraphy for diagnosis and follow-up of pheochromocytoma. J Nucl Med 2001;42:993. [PMID: 11438617]
Eisenhofer G: Editorial: biochemical diagnosis of pheochromocytoma— is it time to switch to plasma-free metanephrines? J Clin Endocrinol Metab 2003;88:550. [PMID: 12574178]
Eisenhofer G et al: Pheochromocytoma catecholamine phenotypes and prediction of tumor size and location by use of plasma free metanephrines. Clin Chem 2005;51:735. [PMID: 15718487]
Eisenhofer G et al: Plasma metanephrines in renal failure. Kidney Int 2005;67:668. [PMID: 15673315]
Eisenhofer G et al: Biochemical and clinical manifestations of dopamine-producing paragangliomas: utility of plasma methoxytyramine. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:2068. [PMID: 15644397]
Giampaolo B et al: Chromogranin "A" in normal subjects, essential hypertensives and adrenalectomized patients. Clin Endocrinol (Oxf) 2002;57:41. [PMID: 12100068]
Giovanella L, Ceriani L: Serum chromogranin-alpha immunoradiometric assay in the diagnosis of pheochromocytoma. Int J Biol Markers 2002;17:130. [PMID: 12113580]
Goldstein DS et al: Diagnosis and localization of pheochromocytoma. Hypertension 2004;43:907. [PMID: 15023935]
Harding JL et al: Potential pitfalls in the diagnosis of phaeochromocytoma. Med J Aust 2005;182:637. [PMID: 15963022]
Hoy LJ et al: Obstructive sleep apnea presenting as pseudopheochromocytoma: a case report. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:2033. [PMID: 15126517]
Kudva YC et al: Clinical review 164: the laboratory diagnosis of adrenal pheochromocytoma: the Mayo Clinic experience. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:4533. [PMID: 14557417]
Lenders JW et al: Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? JAMA 2002;287:1427. [PMID: 11903030]
McCorkell SJ, Niles NL: Fine-needle aspiration of catecholamineproducing adrenal masses: a possibly fatal mistake. Am J Roentgenol 1985;145:113. [PMID: 3873829]
Sturenburg HJ et al: Plasma concentrations of 5-HT, 5-HIAA, norepinephrine, epinephrine and dopamine in ecstasy users. Neuroendocrinol Lett 2002;23:259. [PMID: 12080289]
Sawka AM et al: A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:553. [PMID: 12574179]
Sawka AM et al: The economic implications of three biochemical screening algorithms for pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:2859. [PMID: 1518;89:2859]
Sawka AM et al: Measurement of fractionated plasma metanephrines for exclusion of pheochromocytoma: can specificity be improved by adjustment for age? BMC Endocr Disord 2005;5:1. [PMID: 15737232]
Weise M et al: Utility of plasma free metanephrines for detecting childhood pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:1955. [PMID: 11994324]

Выяснение локализации феохромоцитом

Balan KK: Visualization of the gallbladder on F-18 FDOPA PET imaging: a potential pitfall. Clin Nucl Med 2005;30:23. [PMID: 15604962]
Brink LA et al: Imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. Fam Cancer 2005;4:61. [15883712]
Eldadah BA et al: Cardiac uptake-1 inhibition by high circulating norepinephrine levels in patients with pheochromocytoma. Hypertension 2004;43:1227. [PMID: 15078865]
Ilias I, Pacak K: Anatomical and functional imaging of metastatic pheochromocytoma. Ann NY Acad Sci 2004;1018:495. [PMID: 15240407]
Ilias I, Pacak K: Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:479. [PMID: 14764749]
Ilias I, et al: New functional imaging modalities for chromaffin tumors, neuroblastomas and ganglioneuromas. Trends Endocrinol Metab 2005;16:66. [PMID: 15734147]
Jalil ND et al: Effectiveness and limits of preoperative imaging studies for the localization of pheochromocytomas and paragangliomas: a review of 282 cases. French Association of Surgery (AFC), and The French Association of Endocrine Surgeons (AFCE). Eur J Surg 1998;164:23. [PMID: 9537705]
Kaltsas G et al: Comparison of somatostatin analog and metaiodobenzylguanidine radionuclides in the diagnosis and localization of advanced neuroendocrine tumors. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:895. [PMID: 11158063]
Kaltsas GA et al: The value of radiolabelled MIBG and octreotide in the diagnosis and management of neuroendocrine tumours. Ann Oncol 2001;12(suppl2):S47. [PMID: 11762352]
Kann PH et al: Endosonographic imaging of benign and malignant pheochromocytomas. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:1694. [PMID: 15070932]
Pacak K et al: 6-[^{18}F]fluorodopamine positron emission tomographic (PET) scanning for diagnostic localization of pheochromocytoma. Hypertension 2001;38:6. [PMID: 11463751]
Pacak K et al: A "pheo" lurks: novel approaches for locating occult pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:3641. [PMID: 11502790]
Pacak K et al: Functional imaging of endocrine tumors: role of positron emission tomography. Endocr Rev 2004;25:569. [PMID: 15294882]
Sahdev A et al: CT and MR imaging of unusual locations of extraadrenal paragangliomas (pheochromocytomas). Eur Radiol 2005;15:85. [PMID: 15290072]
van der Harst E et al: [^{123}I]metaiodobenzylguanidine and [111In]octreotide uptake in benign and malignant pheochromocytomas. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:685. [PMID: 11158032]

Инциденталомы надпочечников

Al-Hawary MM et al: Non-invasive evaluation of the incidentally detected indeterminate adrenal mass. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2005;19:277. [PMID: 15763701]
Aron DC: The adrenal incidentaloma: disease of modern technology and public health problem. Rev Endocr Metab Disord 2001;2:335. [PMID: 11705137]
Masiakos PT et al: Is surgery necessary for incidentally discovered adrenal masses in children? J Pediatr Surg 2004;39:754. [PMID: 15137013]
Stifelman MD, Fenig DM: Work-up of the functional adrenal mass. Curr Urol Rep 2005;6:63. [PMID: 15610699]

Медикаментозное лечение феохромоцитом

Kolla N, et al: Amitriptyline and fluoxetine protect PC12 cells from cell death induced by hydrogen peroxide. J Psychiatry Neurosci 2005;30:196. [PMID: 15944744]
Starikova AM et al: Nifedipine-induced morphological differentiation of rat pheochromocytoma cells. Neuroscience 1998;86:611. [PMID: 9881873]
Steinsapir J et al: Metyrosine and pheochromocytoma. Arch Intern Med 1997;157:901. [PMID: 9129550]

Эмболизация параганглиом и метастазов

Baguet JP et al: Metastatic phaeochromocytoma: risks of diagnostic needle puncture and treatment by arterial embolization. J Hum Hypertens 2001;15:209. [PMID: 11317207]
Puggioni A et al: Large symptomatic carotid body tumor resection aided by preoperative embolization and mandibular subluxation. Perspect Vasc Surg Endovasc Ther 2005;17:21. [PMID: 15952693]
Tasar M, Yetiser S: Glomus tumors: therapeutic role of selective embolization. J Craniofac Surg 2004;15:497. [PMID: 15111818]

Феохромоцитомы при беременности

Bembo SA et al: Pheochromocytoma in a pregnant woman with a history of intracerebral aneurysms. Am J Med Sci 2005;329:317. [PMID: 15958874]
Dugas G et al: Pheochromocytoma and pregnancy: case report and review of anesthetic management. Can J Anaesth 2004;51:134. [PMID: 14766689]

Hamilton A et al: Anesthesia for phaeochromocytoma in pregnancy. Can J Anaesth 1997;44:654. [PMID: 9187786]
Kariya N et al: Cesarean section at 28 weeks' gestation with resection of pheochromocytoma: perioperative antihypertensive management. J Clin Anesth 2005;17:296. [PMID: 15950857]
Rosenthal T, Oparil S: The effect of antihypertensive drugs on the fetus. J Hum Hypertens 2002;16:293. [PMID: 12082488]
Santeiro ML et al: Phenoxybenzamine placental transfer during the third trimester. Ann Pharmacother 1996;30:1249. [PMID: 8913406]

Хирургия надпочечников при феохромоцитомах

Baghai M et al: Pheochromocytomas and paragangliomas in von Hippel-Lindau disease: a role for laparoscopic and cortical-sparing surgery. Arch Surg 2002;137:682. [PMID: 12049539]
Berends FJ et al: Safe retroperitoneal endoscopic resection of pheochromocytomas. World J Surg 2002;26:527. [PMID: 12098038]
Davies MJ et al: A comparison of open and laparoscopic approaches to adrenalectomy in patients with phaeochromocytoma. Anaesth Intensive Care 2004;32:224. [PMID: 15957720]
Demeure MJ et al: Laparoscopic removal of a right adrenal pheochromocytoma in a pregnant woman. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 1998;8:315. [PMID: 9820725]
Diner EK et al: Partial adrenalectomy; the National Cancer Institute experience. Urology 2005;66:19. [PMID: 15961144]
Duh QY: Editorial: Evolving surgical management for patients with pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:1477. [PMID: 11297570]
Jaroszewski DE et al: Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. Mayo Clin Proc 2003;78:1501. [PMID: 14661679]
Kozlowski PM et al: Laparoscopic management of bladder pheochromocytoma. Urology 2001;57:365. [PMID: 11182363]
Kreienmeyer J: Total intravenous anesthesia with propofol and sufentanil for resection of pheochromocytoma. Anaesthesiol Reanim 1997;22:80. [PMID: 9324368]
Myklejord DJ: Undiagnosed pheochromocytoma: the anesthesiologist nightmare. Clin Med Res 2004;2:59. [PMID: 15931336]
Neumann HP et al: Preserved adrenocortical function after laparoscopic bilateral adrenal sparing surgery for hereditary pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:2606. [PMID: 10443647]
Newell KA et al: Plasma catecholamine changes during excision of pheochromocytoma. Surgery 1988;104:1064. [PMID: 3194833]
Plouin P-F et al: Factors associated with perioperative morbidity and mortality in patients with pheochromocytoma: analysis of 165 operations at a single center. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:1480. [PMID: 11287571]
Sprung J et al: Anesthetic aspects of laparoscopic and open adrenalectomy for pheochromocytoma. Urology 2000;55:339. [PMID: 10699606]
Tagaya N et al: Laparoscopic resection of a functional paraganglioma in the organ of Zuckerkandl. Surg Endosc 2002;16:219. [PMID: 11961657]

Лучевая терапия при неоперабельных или метастазирующих параганглиомах и феохромоцитомах

Hall FT et al: Does catecholamine secretion from head and neck paragangliomas respond to radiotherapy? Case report and literature review. Skull Base 2003;13:229. [PMID:15912182]
Sheehan J et al: Gamma knife surgery for glomus jugulare tumors: an intermediate report on efficacy and safety. J Neurosurg 2005;102 suppl:241. [PMID: 15662818]
Yoshida S et al: Malignant pheochromocytoma of the urinary bladder: effectiveness of radiotherapy in conjunction with chemotherapy. Int J Urol 2004;11:175. [PMID: 15009367]

Злокачественные феохромоцитомы и параганглиомы

Averbuch SD et al: Malignant pheochromocytoma: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. Ann Intern Med 1988;109:267. [PMID: 3395037]
Baguet JP et al: Metastatic phaeochromocytoma: risks of diagnostic needle puncture and treatment by arterial embolization. J Hum Hypertens 2001;15:209. [PMID: 11317207]
Brouwers FM et al: Low molecular weight proteomic information distinguishes metastatic from benign pheochromocytoma. Endocr Relat Cancer 2005;12:263. [PMID: 15947101]
Edstrom Elder E et al: The management of benign and malignant pheochromocytoma and abdominal paraganglioma. Eur J Surg Oncol 2003;29:278. [PMID: 12657240]
Eisenhofer G et al: Malignant pheochromocytoma: current status and initiatives for future progress. Endocr Relat Cancer 2004;11:423. [PMID: 15369446]

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

Garaventa A et al: Second malignancies in children with neuroblastoma after combined treatment with ^{131}I-metaiodobenzylguanidine. Cancer 2003;97:1332. [PMID: 12599242]

Loh KC, Fitzgerald PA et al: The treatment of malignant pheochromocytoma with iodine-131 metaiodobenzylguanidine (131-I MIBG): a comprehensive review of 116 reported patients. J Endocrinol Invest 1997;20:648. [PMID: 9492103]

Mukherjee JJ et al: Treatment of metastatic carcinoid tumours, phaeochromocytoma, paraganglioma, and medullary carcinoma of the thyroid with ^{131}I-metaiodobenzylguanidine (131I-mIBG). Clin Endocrinol 2001;55:47. [PMID: 11453952]

Ohta S et al: Downregulation of metastasis suppressor genes in malignant pheochromocytoma. Int J Cancer 2005;114:139. [PMID: 15523699]

Patel SR et al: A 15-year experience with chemotherapy of patients with paraganglioma. Cancer 1995;76:1476. [PMID: 8620426]

Rao F et al: Malignant pheochromocytoma. Chromaffin granule transmitters and response to treatment. Hypertension 2000;36:1045. [PMID: 11116123]

Rose B, et al: High-dose 131I-metaiodobenzylguanidine therapy for 12 patients with malignant pheochromocytoma. Cancer 2003;98:239. [PMID: 12872341]

Salmenkivi K et al: Malignancy in pheochromocytomas. APMIS 2004;112:551. [PMID: 15601303]

Tsuchimochi S et al: Metastatic pulmonary pheochromocytomas: positive I-123 SPECT with negative I-131 MIBG and equivocal I-123 MIBG planar imaging. Clin Nucl Med 1997;22:687. [PMID: 9343724]

13 Яички

Глен Д. Браунштейн (Glenn D. Braunstein)

Сокращения

АКТГ	адренокортикотропный гормон	**ПРЛ**	пролактин
ГнРГ	гонадотропин-рилизинг гормон	**ТРФ-β**	трансформирующий ростовой фактор β
ГСПГ	глобулин, связывающий половые стероиды	**ФСГ**	фолликулостимулирующий гормон
ДГЭА	дегидроэпиандростерон	**цАМФ**	циклический аденозин монофосфат
ДГТ	дигидротестостерон	**чХГ**	человеческий хорионический гонадотропин
ИКСИ	интракорпоральная спермальная инъекция	**ЭД**	эректильная дисфункция
ЛГ	лютеинизирующий гормон	**ЭКО**	экстракорпоральное оплодотворение
мРНК	матричная рибонуклеиновая кислота		

Яички состоят из двух основных компонентов, которые представляют собой различные структуры и выполняют разные функции. **Клетки Лейдига**, или **интерстициальные клетки**, обеспечивают основную эндокринную функцию. Основной продукт секреции этих клеток — тестостерон — отвечает как прямо, так и опосредованно за эмбриональную дифференцировку наружных и внутренних гениталий у плодов мужского пола, индуцирует развитие вторичных половых признаков в период пубертата и поддерживает у мужчин либидо и потенцию в течение жизни. **Семенные канальцы** составляют основную массу яичек и отвечают за продукцию сперматозоидов (примерно 30 миллионов сперматозоидов ежедневно в течение репродуктивного периода — с момента пубертата до смерти).

Оба этих тестикулярных компонента взаимосвязаны и обоим для инициации и поддержания их функции необходимо нормальное функционирование гипоталамо-гипофизарной оси. Кроме того, имеются дополнительные генитальные структуры, которые необходимы для функционального созревания и транспорта сперматозоидов. Таким образом, заболевания яичек, гипоталамуса, гипофиза или дополнительных тестикулярных структур могут приводить к нарушению продукции тестостерона, или нарушению сперматогенеза и бесплодию, или сочетанию этих проблем.

АНАТОМИЯ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ (Рис. 13.1)

ЯИЧКИ

У взрослого мужчины яички представляют собой овоидное образование средним объемом 18,6±4,8 мл. Средняя длина 4,6 см (от 3,6 до 5,5 см) и средняя ширина 2,6 см (от 2,1 до 3,2 см). Яички располагаются в мошонке, которая не только является «защитным контейнером», но помогает поддерживать температуру тестикул на 2°С ниже температуры тела. Три оболочки — висцеральная влагалищная оболочка, белочная оболочка, сосудистая оболочка — составляют капсулу яичка. В результате проникновения белочной оболочки в глубь яичка в виде фиброзной перегородки формируются 250–300 тестикулярных пирамидальных долей, каждая из которых содержит несколько извитых семенных канальцев. В каждом яичке содержится около 400 метров семенных канальцев, и эти структуры занимают примерно половину массы яичка.

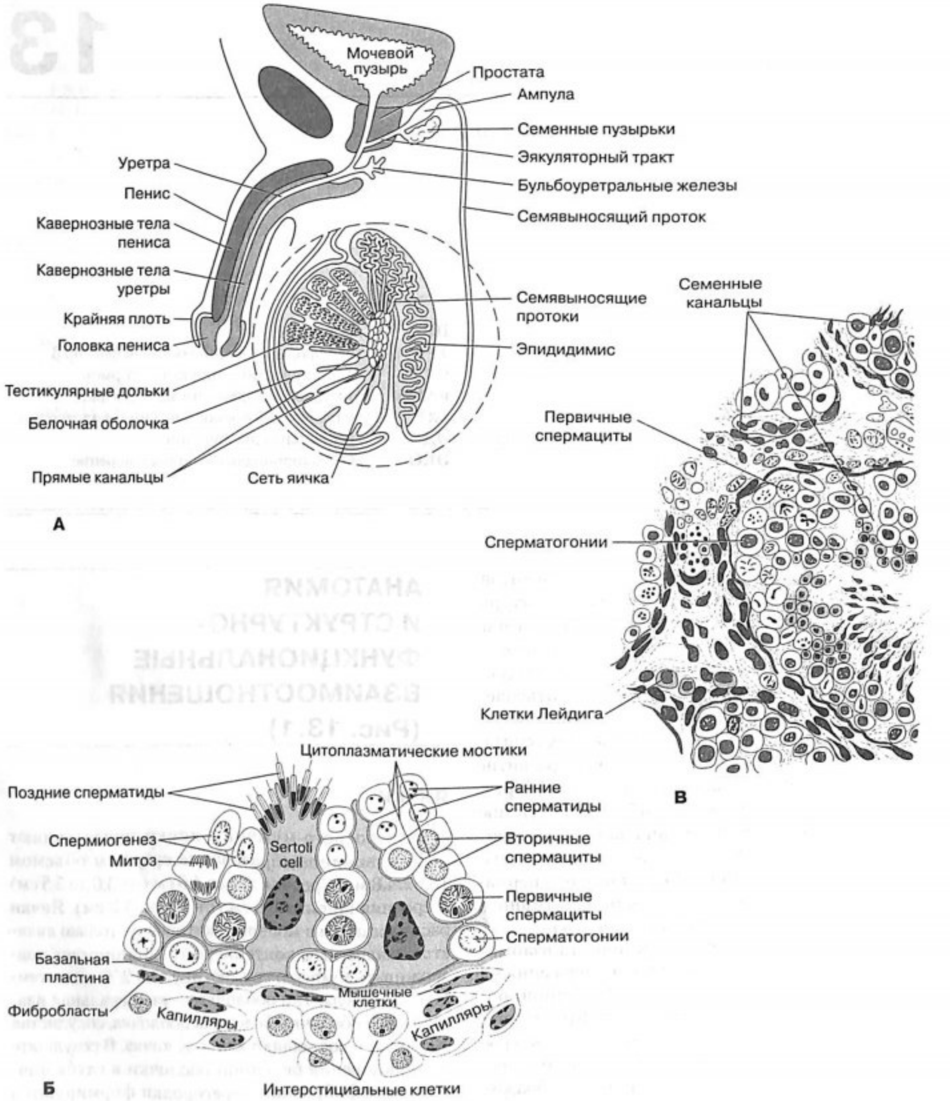


Рис. 13.1. Мужская половая система. ***А:*** Яички и эпидидимис представлены в другом масштабе по сравнению с остальными частями репродуктивной системы. Представлены взаимоотношения между тестикулярными дольками. ***Б:*** Структурная организация семенных канальцев и интерстициальной ткани. На этом рисунке не отмечены лимфатические сосуды, часто обнаруживаемые в соединительной ткани. (***А*** и ***Б*** воспроизведены, с разрешения, из *Junquira L.C., Carneiro J., Kelley R.O.*: Basic Histology, 9[th] ed. McGraw-Hill, 1999.) ***В:*** Срез яичка. (***В*** воспроизведен с разрешения из *Ganong W.F.*: Review of Medical Physiology, 20[th] ed. McGraw-Hill, 2001.)

Между семенными канальцами располагаются примерно 350 миллионов андроген-продуцирующих клеток Лейдига, кровеносные и лимфатические сосуды, нервы и фибробласты.

Кровоснабжение яичек осуществляется через тестикулярные артерии, которые являются ветвями внутренних сперматических артерий. После прохождения через сложную разветвленную капиллярную сеть кровь собирается в многочисленные тестикулярные вены, которые формируют сосудистое лозовидное сплетение (*plexus pampiniform*). Затем сосуды этого сплетения соединяются и образуют внутренние сперматические вены. Правая вена впадает непосредственно в полую вену, левая — в почечную вену.

Семенные канальцы состоят из клеток Сертоли и герминальных клеток, и у взрослого мужчины диаметр их составляет примерно 165 μm. Клетки Сертоли прилежат к базальной мембране и тесно связаны с другими клетками Сертоли. Это тесное соединение предотвращает проникновение белков из интерстициального пространства в просвет семенного канальца, формируя таким образом «гемато-тестикулярный барьер». Клетки Сертоли окружены развивающимися клетками герминативного эпителия и обеспечивают необходимое окружение для их циклической изменчивости, связанной с динамикой сперматогенеза. Кроме того, клетки Сертоли выполняют транспортную функцию, отвечая за движение герминативных клеток от базальной мембраны семенного канальца к просвету и выброс зрелых сперматозоидов в просвет канальца. Эти клетки также активно выполняют фагоцитарную функцию, уничтожая поврежденные герминативные клетки и остаточные тельца — части цитоплазмы герминативных клеток, не использованные для формирования сперматозоидов. Наконец, в ответ на действие ФСГ или тестостерона клетки Сертоли секретируют андроген-связывающий глобулин, обладающий высокой аффинностью к андрогенам. Это вещество обеспечивает высокую концентрацию тестостерона в развивающихся герминативных клетках в процессе сперматогенеза.

Описано более 12 видов различных типов герминативных клеток. К основным типам можно отнести сперматогонии, первичные сперматоциты, вторичные сперматоциты, сперматиды и сперматозоиды. Сперматогенез осуществляется в строгом порядке. Сперматоциты формируются из сперматогоний посредством митотического деления. Из них путем мейоза формируются сперматиды, содержащие гаплоидное число хромосом (23). Интервал времени от начала сперматогенеза до появления зрелых сперматозоидов в просвете семенного канальца составляет примерно 64 дня. В семенном канальце одновременно находятся герминативные клетки на разных стадиях развития, хотя вариабельность цикла сперматогенеза совсем небольшая.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СТРУКТУРЫ

Семенные канальцы открываются в широко разветвленную взаимосвязанную сеть различных канальцев и протоков, которые образуют сеть яичка (*rete testis*). Сперматозоиды, таким образом, транспортируются из семенных канальцев через эту сеть, попадая сначала в выносящие канальцы (*ductuli efferentis*), а затем продвигаясь в эпидидимис (*epididymis*). Движение в эпидидимис осуществляется при помощи давления тестикулярной жидкости и сокращения выносящих канальцев. Здесь сперматозоиды находятся 12 дней, в течение которых они проходят морфологические и функциональные изменения, необходимые для приобретения способности к оплодотворению яйцеклетки. Эпидидимис служит также резервуаром для хранения спермы. Сперматозоиды, находившиеся в эпидидимисе, затем поступают в семявыносящий проток (*vas deferens*) — мышечную трубку длиной 35–50 см, которая своими мощными перистальтическими сокращениями продвигает содержимое протока к эякуляторному тракту.

В эякуляторном тракте к содержимому семявыносящего протока (сперматозоиды, секреты яичек, сети яичка и эпидидимиса) присоединяется жидкость из семенных пузырьков. Эти парные органы, длиной 10–20 см, состоят из альвеолярных желез, соединительной ткани и мышц. Они являются источником фруктозы, которая составляет основное питание для сперматозоидов. Кроме того, семенные пузырьки секретируют семигелин I, фосфорилхолин, эрготионин, флавины, простагландины и антиоксиданты, включая супероксид дисмутазу, каталазу и аскорбиновую кислоту. Около 60% общего объема спермы поступает из семенных пузырьков.

Эякуляторный тракт заканчивается отверстием в уретре на уровне предстательной железы. Предстательная железа (простата) представляет собой тубулоальвеолярную железу с фибромускулярной стромой массой около 20 г и размерами 4×2×3 см. Простата также добавляет жидкость (примерно 20% от общего объема спермы)

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

к семенному содержимому. Секрет простаты включает спермин, лимонную кислоту, холестерин, фосфолипиды, фибринолизин, фибриногеназу, цинк, кислую фосфатазу и простатический специфический антиген, калликреин-подобную сериновую протеазу с молекулярной массой 34 кДа. Кроме того, во время прохождения спермы через мочеиспускательный канал жидкость к сперме добавляется из бульбоуретральных (куперовых) желез и уретральных желез.

ФИЗИОЛОГИЯ МУЖСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ПОЛОВЫЕ СТЕРОИДЫ (рис. 13.2)

Наиболее важными половыми стероидами, оказывающими влияние на мужскую репродуктивную функцию, являются тестостерон, дигидротестостерон и эстрадиол. С количественной точки зрения, наиболее важным является тестостерон. Более 95% тестостерона секретируется тестикулярными клетками Лейдига. Кроме тестостерона, яички секретируют небольшое количество дигидротестостерона, обладающего выраженными андрогенными свойствами, а также дегидроэпиандростерона и андростендиона, обладающих слабыми андрогенными свойствами. Клетки Лейдига также секретируют в малых количествах эстрадиол, эстрон, прегненолон, прогестерон, 17-альфа-гидропрегненолон и 17-альфа-гидроксипрогестерон. Последовательность биосинтеза андрогенов в яичках представлена на рис. 13.2.

Дигидротестостерон и эстрадиол образуются не только за счет непосредственного синтеза в яичках, но и за счет конверсии в периферических тканях их предшественников андрогенов и эстрогенов, вырабатывающихся в яичках и надпочечниках. Около 80% циркулирующих концентраций этих двух стероидов образуются путем периферической конверсии. В табл. 13.1 ориентировочно указаны доли синтеза в яичках, надпочечниках и периферических тканях в формировании циркулирующих концентраций половых стероидов у мужчин.

В крови андрогены и эстрогены существуют либо в свободной (несвязанной) форме, либо в связанной с глобулинами сыворотки крови. Хотя примерно 38% тестостерона связано с альбуминами, основным связывающим белком является **глобулин, связывающий половые стероиды** (ГСПГ), который связывает около 60% тестостерона. Этот гликозилированный димерный белок гомологичен, но тем не менее отличен от андроген-связывающего глобулина, секретируемого клетками Сертоли. ГСПГ синтезируется в печени. Ген, отвечающий за его синтез, локализуется на коротком плече хромосомы 17. Концентрации этого протеина увеличиваются в сыворотке крови под воздействием эстрогенов, тамоксифена, фенитоина, при введении тиреоидных гормонов и при гипертириозе, а также при циррозе печени, и снижаются под действием экзогенных андрогенов, глюкокортикоидов, гормона роста, при гипотиреозе, акромегалии, ожирении и гиперинсулинемических состояниях. Примерно 2% циркулирующего тестостерона не связано с сывороточными белками, способно проникать в клетки и оказывать метаболические эффекты. Кроме того, часть связанного с белками тестостерона может отделяться от белка и проникать в клетки-мишени. Таким образом, количество биоактивного тестостерона несколько больше, чем количество несвязанного с протеинами гормона.

Таблица 13.1. Относительный вклад (%) яичек, надпочечников и периферических тканей в циркулирующие концентрации половых стероидов у мужчин

	Яичковая секреция	Надпочечниковая секреция	Периферическая конверсия из предшественников
Тестостерон	95	<1	<5
Дигидротестостерон	<20	<1	80
Эстрадиол	<20	<1	80
Эстрон	<2	<1	98
ДГЭА-С	<10	90	...

Как уже отмечалось выше, тестостерон может превращаться в дигидротестостерон в специфических андрогенных тканях-мишенях. Большая часть циркулирующего тестостерона конвертируется в печени в различные метаболиты, такие как андростерон, этиохоланолон, которые

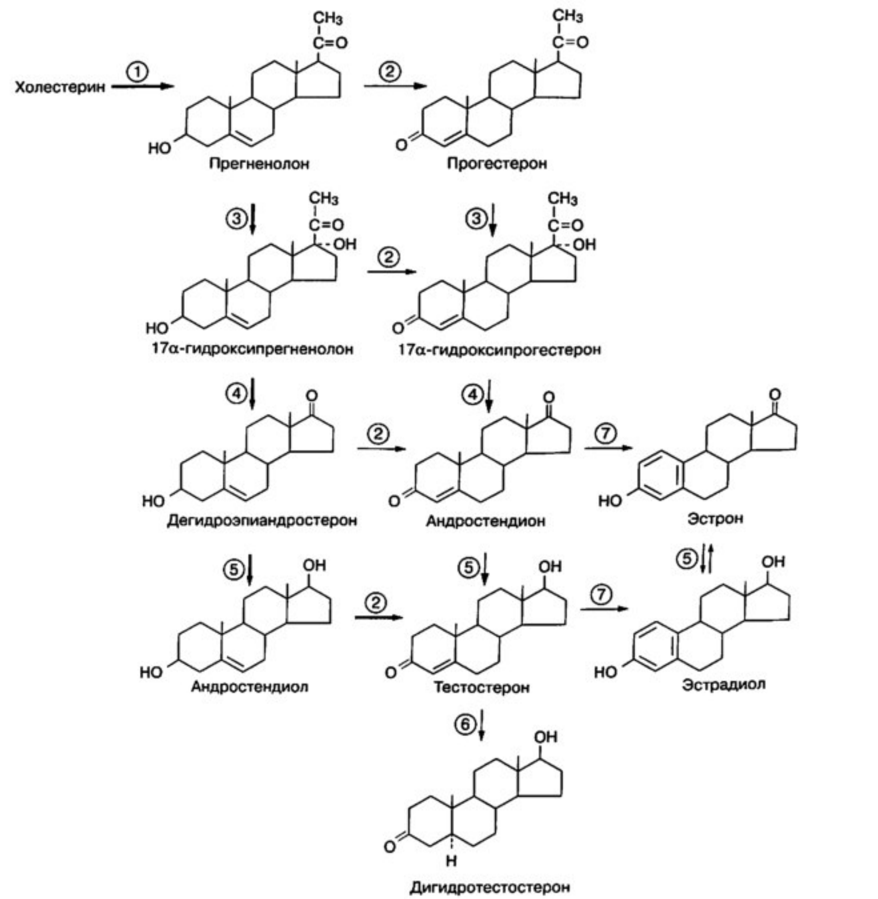


Рис. 13.2. Последовательность биосинтеза андрогенов и эстрогенов в яичке. Толстые стрелки указывают основные пути. Номера в кружочках обозначают ферменты, участвующие в биосинтезе на данном этапе: 1 – CYP11A1 (20,22-десмолаза, P450scc); 2 – 3β-гидроксистероид дегидрогеназа и Δ^5, Δ^4-изомераза II (3βГСД II); 3 – CYP17 (17α-гидроксилаза, P450c17); 4 – CYP17 (17,20-лиаза, P450c17); 5 – 17α-гидроксистероид дегидрогеназа 3 (17α-ГСД3, 17-кеторедуктаза); 6 – 5α-редуктаза; 7 – CYP19 (ароматаза). StAR, стероидогенный немедленный регуляторный протеин. (См. также рис. 10.4 т. 1, 14.4 и 15.13.)

после конъюгации с глюкуроновой или серной кислотой выводятся с мочой в виде 17-кето-стероидов. Тем не менее необходимо отметить, что только 20–30% мочевых 17-кето-стероидов являются метаболитами тестостерона. Большая часть 17-кето-стероидов является продуктами метаболизма надпочечниковых андрогенов. Таким образом, 17-кето-стероиды не отражают андроген-секретирующую активность яичек.

Тестостерон покидает циркуляцию и быстро проникает через клеточную мембрану (рис. 13.3). В большинстве андроген-чувствительных клеток-

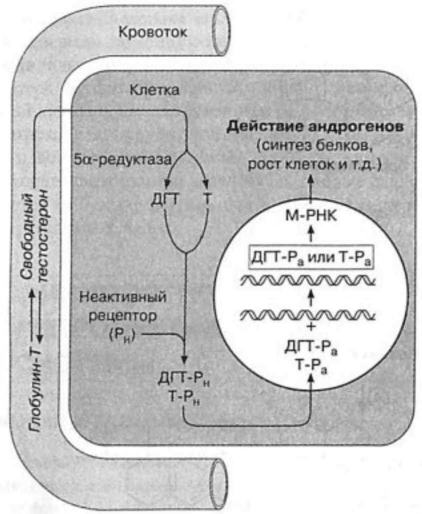


Рис. 13.3. Механизм действия андрогенов (Т — тестостерон, ДГТ — дигидротестостерон; $Р_а$ — активизированный ядерный рецептор; мРНК — матричная РНК; $Р_н$ — неактивный рецептор)

мишеней тестостерон превращается в активный андроген дигидротестостерон при участии микросомального изофермента 5-альфа-редуктазы-2, для действия которого является оптимальным pH 5,5. Другой изофермент 5-альфа-редуктаза-1 оптимально действует в среде с pH около 8,0 и может оказывать андрогенное действие в коже, но не активен в урогенитальном тракте. Дигидротестостерон и тестостерон связываются с одним и тем же специфическим белком внутриклеточного рецептора (Рн на рис. 13.3), который отличается от андроген-связывающего протеина и ГСПГ. Гены, кодирующие этот белок, находятся на X хромосоме. Андрогенный рецептор является членом суперсемейства ядерных рецепторов стероидных и тиреоидных гормонов. Рецептор представляет собой комплекс различных белков и находится в цитоплазме. Когда тестостерон или дигидротестостерон связываются с рецептором, он диссоциирует из мультипротеинового комплекса, и происходят конформационные изменения, которые позволяют проникнуть в ядро клетки (Ра на рис. 13.3). В ядре комплекс «андроген–андрогенный рецептор» связывается с ДНК через ДНК-связывающий домен рецептора и взаимодействует с белковыми ко-активаторами, которые через полиморфный трансактивный домен рецептора инициируют транскрипционную активность. В результате синтезируется мРНК, которая транспортируется в цитоплазму, где активирует синтез новых белков и другие превращения, которые и являются результатом действия андрогенов.

У мужчин действия андрогенов многообразны. Как описано в главе 15, они необходимы для дифференцировки наружных и внутренних половых органов в период внутриутробного развития. В период пубертата под их воздействием происходит рост мошонки, эпидидимуса, семенного канатика, семенных пузырьков, простаты и полового члена. Функциональная активность этих органов также нуждается в постоянном влиянии андрогенов. Андрогены стимулируют рост скелетной мускулатуры и рост гортани, что приводит к мутации голоса, а также воздействуют на эпифизы костей, что приводит к пубертатному ростовому скачку. Кроме того, рост волос на лобке, в подмышках, на лице (борода и усы) и теле (грудная клетка, спина, живот), а также деятельность жировых желез стимулируется андрогенами. Другие эффекты включают стимуляцию эритропоэза и формирование поведения.

КОНТРОЛЬ ТЕСТИКУЛЯРНОЙ ФУНКЦИИ

Ось «гипоталамус–гипофиз–клетки Лейдига» (рис. 13.4)

Гипоталамус синтезирует декапептид гонадотропин-рилизинг гормон (ГнРГ) и секретирует его в гипоталамо-гипофизарную портальную кровеносную систему импульсами каждые 30–120 мин. Достигая гипофиза, ГнРГ воздействует на гонадотрофы и стимулирует выброс в общий кровоток как ЛГ, так и (в меньшей степени) ФСГ. ЛГ регулирует деятельность клеток Лейдига, для чего гормон связывается со специфическим мембранным рецептором. Рецептор ЛГ представляет собой G протеин-связанный рецептор, содержащий 7 трансмембранных доменов; с цитоплазматическим доменом, содержащим большое количество серина и треонина и имеющим место фосфориляции, и экстрацеллюлярным гормон-связывающим доменом, состоящим из 350–400 аминокислот. Связывание ЛГ с этим рецептором приводит к активации аденилактциклазы и образованию цАМФ и других мессенджеров. Активизирует и синтез стероидогенного немедленного регуляторного протеина. Это

приводит к увеличению поступления холестерина во внутреннюю мембрану митохондрий, стимулируя синтез и секрецию андрогенов. В свою очередь, увеличение концентрации андрогенов подавляет секрецию ЛГ, ингибируя его секрецию как непосредственно на уровне гипофиза, так и на уровне гипоталамуса. И гипоталамус, и гипофиз имеют рецепторы к андрогенам и эстрогенам. В эксперименте было показано, что чистые андрогены (например, дигидротестостерон) уменьшают частоту импульсов ЛГ, в то время как эстрадиол уменьшает амплитуду импульсов. Тем не менее большинство ингибирующих эффектов андрогенов на гипоталамус вероятно осуществляется через эстрадиол, который локально синтезируется из тестостерона при помощи ароматазы. Клетки Лейдига также секретируют небольшое количество цитокинов и других пептидов, которые могут быть важны для паракринной регуляции функции яичек.

Ось «гипоталамус–гипофиз–семенные канальцы» (рис. 13.4)

Гонадотрофы, после стимуляции ГнРГ, секретируют ФСГ в системный кровоток. Этот гликопротеиновый гормон связывается со специфическим рецептором на клетках Сертоли и стимулирует продукцию андроген-связывающего протеина. ФСГ необходим для индукции сперматогенеза. Тем не менее для полного созревания сперматозоидов необходимо действие не только ФСГ, но и тестостерона. Действительно, основным результатом влияния ФСГ на сперматогенез является стимуляция андроген-связывающего протеина, и именно этот белок позволяет достичь и поддержать высокие концентрации тестостерона внутри семенного канальца.

Помимо АСП, клетки Сертоли продуцируют еще другие вещества, включая инсулино-подобный фактор I, ростовой фактор I, трансферрин, ингибирующий фактор мюллеровых протоков, и ингибин. Найдены как минимум 3 гена, которые непосредственно отвечают за синтез ингибина. Несмотря на то что известны 2 формы ингибина, у мужчин встречается только ингибин В. Этот протеин с молекулярной массой 32 kDa, состоящий из двух альфа- и бета-субъединиц, селективно ингибирует секрецию ФСГ в гипофизе, не влияя при этом на секрецию ЛГ. ФСГ напрямую стимулирует синтез ингибина В клетками Сертоли; концентрация сывороточного ингибина В коррелирует с количеством клеток Сертоли, продукцией спермы, размерами

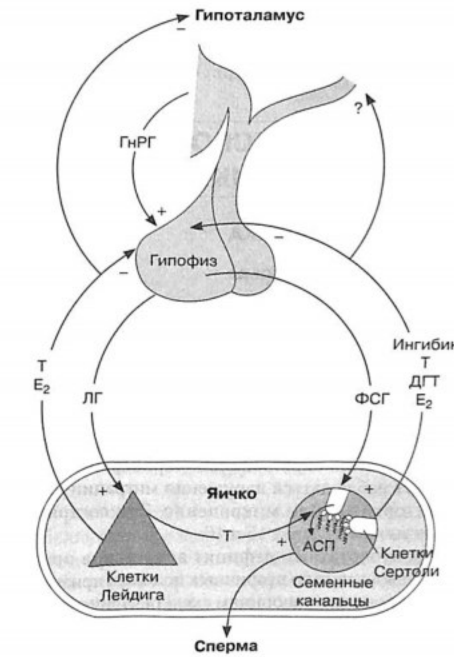


Рис. 13.4. Гипоталамо-гипофизарно-яичковая ось (ГнРГ — гонадотропин-рилизинг гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; Т — тестостерон; ДГТ — дигидротестостерон; АСП — андроген-связывающий протеин; Е2 — эстрадиол; «+» — положительное влияние; «–» — отрицательное влияние)

яичка. Между сывороточными концентрациями ингибина В и ФСГ существуют реципрокные взаимоотношения. Ингибин В, по-видимому, является основным физиологическим регулятором гипофизарной продукции ФСГ, возможно, вместе с половыми стероидами. С возрастом концентрация ингибина В снижается.

В яичках могут быть представлены еще два ингибин-подобных протеина, обнаруженных в фолликулярной жидкости свиньи. Эти факторы, обозначенные как фолликулярный регуляторный пептид и активин, представляют собой димер бета-субъединиц ингибина и in vitro могут селективно стимулировать секрецию ФСГ гипофизом. Структурно они схожи с трансформирующим ростовым фактором β (ТРФβ), который также стимулирует выброс ФСГ из гипофиза. Однако

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

физиологическая роль (если таковая существует) фолликулярного регуляторного пептида, активина и ТРФβ в регуляции секреции ФСГ не ясна.

ОЦЕНКА МУЖСКОЙ ПОЛОВОЙ ФУНКЦИИ

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

Клинические симптомы

Клиническая картина у пациентов с дефицитом продукции или действия андрогенов зависит от времени наступления гипогонадизма. Андрогенная недостаточность, сформировавшаяся на 2–3-м месяце внутриутробного развития, приводит к различным нарушениям формирования гениталий и мужскому псевдогермафродитизму. Если недостаточность развилась в третьем триместре беременности, то могут наблюдаться нарушения миграции яичка (крипторхизм) или микропенис. Эти состояния обсуждаются в главах 15 и 16.

Препубертатный дефицит андрогенов приводит к недоразвитию вторичных половых признаков и евнухоидным пропорциям скелета. Пенис больше не увеличивается, яички остаются небольших размеров и на мошонке не формируется характерная для пубертата складчатость. Голос остается высоким, и полностью не развивается мышечная масса, что приводит к снижению мышечной силы и выносливости. Вследствие недостаточной стимуляции полового оволосения отмечается снижение общего количества волос на лобке и в подмышечной области (которые все-таки появляются из-за стимуляции надпочечниковыми андрогенами) и их отсутствие или крайне редкие единичные волосы на лице, грудной клетке, верхней части спины и спине. Эпифизы длинных трубчатых костей продолжают расти под влиянием инсулино-подобного ростового фактора I и других ростовых факторов, хотя андроген-стимулированный пубертатный ростовой скачок отсутствует. Таким образом, увеличение длины верхних и нижних конечностей нарушает общие пропорции тела. У здоровых мужчин европейской расы соотношение длины верхнего сегмента тела (от макушки до лобка) и нижнего сегмента (от лобка до пола) больше 1, в то время как при препубертатном гипогонадизме это соотношение становится меньше 1. Также и соотношение общей длины размаха рук к величине роста в среднем составляет 0,96 у мужчин европейской расы. У мужчин с гипогонадизмом из-за относительно бо́льшего роста верхних конечностей длина размаха рук превышает величину роста на 5 см и более.

Если недостаточность тестостерона развивается после пубертата, пациент может предъявлять жалобы на снижение либидо, эректильную дисфункцию и общую утомляемость. Пациенты с недавней или умеренной андрогенной недостаточностью могут не заметить уменьшения оволосения на лице и теле. Возможно, это связано с тем, что значительные концентрации андрогенов необходимы для *стимуляции* полового оволосения, однако относительно меньшие концентрации нужны для его *поддержания*. При длительно существующем гипогонадизме оволосение на лице может уменьшиться, кроме того, мужчины начинают реже бриться (рис. 13.5). В результате формируется классический вид мужчины с гипогонадизмом: редкая борода, кроме того — морщины в углах рта и глаз.

Обследование половых органов

Для адекватной диагностики мужского гипогонадизма крайне важным является правильный осмотр наружных половых органов. Для того чтобы не напрягались мышцы мошонки, осмотр должен производиться в теплой комнате. Пенис должен быть обследован для исключения гипоспадии, эписпадии и хорд (анормальное искривление полового члена из-за фиброзных волокон), которые могут быть причинами бесплодия.

Важным для диагностики гипогонадизма является также оценка объема яичек. Нужно тщательно измерить продольный и поперечный размер яичек и подсчитать объем по формуле вытянутого сфероида: $V = 0{,}52 \times$ длина $\times$ ширина^2. Средний объем яичек взрослого человека составляет $18{,}6 \pm 4{,}8$ мл. Можно определить объем яичек и другим методом — при помощи орхидометра Прадера, который состоит из серии различных эллипсоидов с объемом от 1 до 25 мл. Каждое яичко сравнивают с эллипсом соответствующего размера. По орхидометру, нормальный размер яичка должен быть более 15 мл.

Так как бо́льшую часть объема яичка занимают семенные канальцы, уменьшение размера яичка указывает на недостаточное развитие семенных канальцев или на их регресс. Необходимо отметить и консистенцию яичек. Маленькие, твердые яички характеризуются гиалинизацией или фиброзом, что может наблюдаться при синдроме Кляйнфельтера. Маленькие эластичные яички характерны для

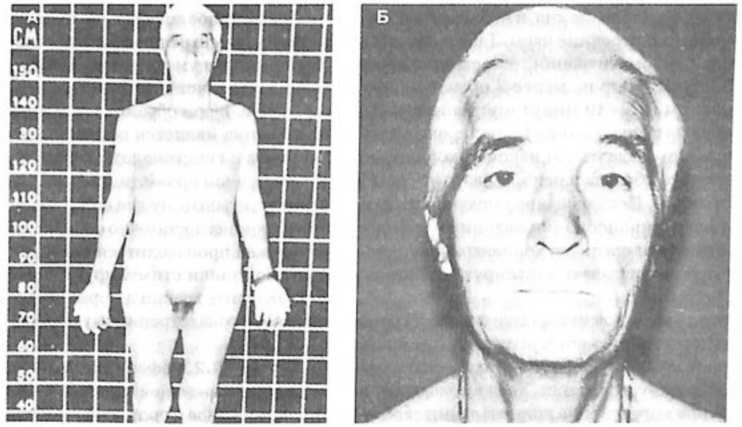


Рис. 13.5. *А:* Вид пациента с гипогонадизмом. Отмечается отсутствие волос на лице и теле, «женские» пропорции тела. *Б:* Лицо пациента с гипогонадизмом. Отмечается отсутствие волос на лице и четкие морщины вокруг уголков рта и глаз

мальчиков препубертатного периода; у взрослых такие яички указывают на недостаточность стимуляции гонадотропинами. Мягкая консистенция яичек характерна для постпубертатной тестикулярной атрофии.

Необходимо также обследовать эпидидимис и семявыносящий проток. Одним из основных моментов обследования является исключение или диагностика варикоцеле, которое формируется вследствие недостаточности внутренней яичковой вены. Как будет написано дальше, это частая и вполне устранимая причина мужского бесплодия. Пальпация должна производиться в положении стоя, проводится проба Вальсальвы (проба с натуживанием: при повышении давления в брюшной полости кровенаполнение вен яичка увеличивается). Врач должен внимательно пропальпировать семенной канатик над яичком. В случае наличия варикоцеле пальпируются сосуды позади канатика. Примерно в 85% случаев варикоцеле локализуется слева, в 15% случаев — с двух сторон.

ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ЯИЧЕК

Спермограмма

За некоторыми исключениями, нормальная спермограмма исключает половую дисфункцию. Тем не менее единичный анализ с отклонениями в спермограмме является недостаточным для диагностики нарушения тестикулярной функции. У здоровых людей существует значительная вариабельность исследуемых параметров, поэтому при подозрении на гипогонадизм необходимо провести исследование спермограммы не менее 3 раз с 2–3-месячным перерывом. Как говорилось ранее, цикл созревания сперматозоидов и движение их по семявыводящим протокам занимает примерно 3 месяца. Таким образом, изменение качеств спермы может свидетельствовать о перенесенных травме, лихорадке, приеме лекарств или других факторах, которые могут временно повредить сперматогенез.

Сперма должна собираться после 1–3 дней полового воздержания и исследоваться в течение 2 часов после сбора. У нормальной спермы должен быть объем более 1,5 мл, с концентрацией сперматозоидов 20×10^6 в 1 мл или более. Более половины сперматозоидов должны быть подвижны, и более 30% должны иметь нормальную морфологическую структуру.

Определение концентрации половых стероидов

Концентрация любого полового стероида может быть измерена при помощи иммунного метода. Однократные измерения гормонов могут выявить разницу между здоровыми людьми и пациентами с выраженным гипогонадизмом. Однако умеренные нарушения продукции андрогенов могут быть пропущены. У здоровых людей отмечаются частые и резкие подъемы концентрации тестостерона

в сыворотке крови в течение дня, и небольшой подъем концентрации в утренние часы. Таким образом, для определения концентрации тестостерона необходимо провести забор не менее 3 образцов крови с интервалом в 20–40 минут в утренние часы. Можно определить содержание тестостерона в каждом образце, или смешать одинаковые количества крови из каждого образца и использовать эту смесь для исследования. Исследование смешанных проб является более финансово-оправданным и более точным, показывает среднюю концентрацию тестостерона, которая учитывает пульсирующий характер выброса гормона.

Наборы для определения андрогенов и эстрогенов показывают общую концентрацию гормонов. Это включает свободную, биологически активную и протеин-связанную фракции. Хотя в большинстве случаев точное определение концентрации свободной фракции гормонов является необязательным, в некоторых ситуациях может наблюдаться изменение концентрации гормон-связывающих белков. Снижение концентрации ГСПГ отмечается у пациентов с гипотиреозом, ожирением и акромегалией. В этих случаях необходимо определение свободного тестостерона, так как его концентрация может быть нормальной на фоне снижения содержания общего тестостерона. Нормальные базальные концентрации половых стероидов у здоровых мужчин представлены в табл. 13.2.

Определение концентрации гонадотропинов и пролактина

ЛГ и, с меньшей частотой, ФСГ вырабатываются в течение дня в импульсной манере. Таким образом, как и при измерении концентрации тестостерона, для исследования содержания гормона необходимо получить три образца крови с 20–40-минутным интервалом. Можно провести измерение в каждом образце или в объединенной пробе. Большинство лабораторий дают значения нижней границы нормы для гонадотропинов, хотя у некоторых здоровых мужчин концентрации ЛГ и ФСГ не определяются. В различных лабораториях значения концентраций гонадотропинов могут отличаться. Основное значение измерения содержания гонадотропинов — дифференциальный диагноз между гипергонадотропным гипогонадизмом (когда повышены концентрации ЛГ или ФСГ, или обоих гормонов) и гипогонадотропным гипогонадизмом (когда отмечается низкая или приближенная к нормальной секреция гонадотропинов на фоне дефицита андрогенов).

Повышенное содержание пролактина подавляет нормальную секрецию гонадотропинов (преимущественно за счет уменьшения частоты импульсов ЛГ), возможно, за счет непосредственного влияния на гипоталамус. Таким образом, исследование содержания пролактина является обязательным для каждого пациента с гипогонадотропным гипогонадизмом. Концентрации пролактина обычно не меняются в течение суток, поэтому для определения концентрации этого гормона достаточно одной пробы. Однако проба должна производиться натощак, так как прием белковой пищи стимулирует выброс пролактина. Референсные границы нормальных значений пролактина и гонадотропинов указаны в табл. 13.2.

Таблица 13.2. Референсные границы нормальных значений половых стероидов, гонадотропинов и пролактина у мужчин

Гормон	Референсные значения
Общий тестостерон	260–1000 нг/дл (9,0–34,7 нмоль/л)
Свободный тестостерон	50–210 пг/мл (173–729 пмоль/л)
Дигидро-тестостерон	27–75 нг/дл (0,9–2,6 нмоль/л)
Андростендион	50–250 нг/дл (1,7–8,5 пмоль/л)
Эстрадиол	10–50 пг/мл (3,67–18,35 пмоль/л)
Эстрон	15–65 пг/мл (55,5–240 пмоль/л)
ФСГ	1,6–8,0 мЕ/мл (1,6–8,0 Е/л)
ЛГ	1,5–9,3 мЕ/мл (1,5–9,3 Е/л)
ПРЛ	2–18 нг/мл (87–780 нмоль/л)

Динамические тесты

А. Стимуляционный тест с хорионическим гонадотропином

Человеческий хорионический гонадотропин представляет собой гликопротеиновый гормон, по своему биологическому действию схожий с ЛГ. После инъекции чХГ гормон связывается с рецепторами ЛГ на клетках Лейдига и стимулирует синтез и секрецию половых стероидов в яичках. Таким образом, после ежедневных внутримышечных инъекций чХГ в дозе 4000 Ед в течение 4 дней можно оценить функциональное состояние клеток Лейдига. У здоровых лиц отмечается двукратное увеличение концентрации тестостерона после последней инъекции. Можно также определить концентрацию тестостерона через 72 и 96 часов после однократной инъекции чХГ (5000 Ед на 1,7 м² поверхности тела для взрослых или 100 Ед на 1 кг массы тела у детей). У пациентов с первичным поражением яичек отмечается снижение ответа на введение ХГ, в то время как при нарушении гипоталамо-гипофизарной регуляции будет отмечаться нормальное повышение концентрации тестостерона.

Б. Стимуляционный тест с кломифена цитратом

Кломифена цитрат представляет собой нестероидное соединение со слабой эстрогенной активностью. Этот препарат связывается с эстрогеновыми рецепторами в различных тканях, в том числе и в гипоталамусе. Таким образом предотвращается связывание рецепторов с более мощным эстрогеном эстрадиолом, и блокируется обратная отрицательная связь: гипоталамус «чувствует» уменьшение эстрадиола. Как уже отмечалось ранее, большинство (если не все) эффектов андрогенов на гипоталамо-гипофизарную систему осуществляется через эстрогены, образующиеся путем локальной конверсии из тестостерона. Частичная недостаточность эстрадиола приводит к активизации синтеза ГнРГ, который в свою очередь стимулирует секрецию ЛГ и ФСГ. Таким образом, этот тест определяет состояние гипоталамуса и гипофиза.

Кломифена цитрат дают пациенту в течение 10 дней, перорально 100 мг в день в 2 приема. Три образца крови с 20-минутным интервалом (см. комментарии выше, Определение концентрации половых стероидов) берут накануне приема препарата, на 9-й и 10-й день на фоне приема. Проводят определения концентраций ЛГ, ФСГ и тестостерона в каждом образце крови. У здоровых мужчин на 10-й день приема кломифена цитрата отмечается увеличение концентраций ЛГ на 50–250%, ФСГ — на 30–200%, тестостерона — на 30–200%. У пациентов с гипоталамо-гипофизарными нарушениями подобного повышения не наблюдается.

В. Гормональный тест с гонадотропин-рилизинг гормоном

Декапептид ГнРГ (гонадорелин) непосредственно стимулирует выработку ЛГ и ФСГ гонадотрофами. Предполагалось, что определение ЛГ и ФСГ после ведения ГнРГ будет информативным для дифференциальной диагностики гипоталамических или гипофизарных нарушений. Однако отсутствие выброса гонадотропинов после введения ГнРГ наблюдается как при деструкции гипофиза, так и при длительно существующем гипогонадизме в результате гипоталамических повреждений. Тем не менее у пациентов с гипоталамическими повреждениями может восстановиться чувствительность гипофиза к ГнРГ, если вводить рилизинг-гормон 7–14 дней в/м каждые 60–120 мин или использовать для введения запрограммированную помпу. Кроме того, нормальный ответ ЛГ и ФСГ на введение ГнРГ не исключает гипопитуитаризма, так как при умеренном гипогонадотропном гипогонадизме может сохраняться адекватный выброс гонадотропинов.

Гонадорелин вводят внутривенно болюсно в дозе 100 мкг. Кровь забирают на –15[1], 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 и 180-й минуте для определения концентраций ЛГ и ФСГ. У здоровых мужчин отмечается повышение концентрации ЛГ примерно в 2–5 раз, ФСГ — в 2 раза. Тем не менее у некоторых здоровых лиц наблюдается отсутствие ответа на введение ГнРГ. У пациентов с первичным поражением яичек может отмечаться гораздо большее повышение концентраций гонадотропинов в ходе теста. При поражении семенных канальцев может наблюдаться изолированное гиперповышение ФСГ при нормальном ответе ЛГ.

Биопсия яичек

Биопсия яичка показана в первую очередь пациентам с гипогонадизмом с нормальными размерами яичка и азооспермией — для дифференциальной диагностики нарушений сперматогенеза и обструкции семявыносящих путей. Хотя при исследовании тестикулярной ткани у пациентов с олигоспермией можно диагностировать герминальную аплазию, гипоплазию, нарушение созревания и другие нарушения сперматогенеза, эти знания никак не изменяют тактику лечения. Поэтому биопсия яичка обычно не показана пациентам с умеренной или выраженной олигоспермией.

Диагностика мужского гипогонадизма

На рис. 13.6 представлен подход к диагностике мужского гипогонадизма. Спермограмма и определение концентраций тестостерона, ЛГ и ФСГ обычно позволяют клиницистам отличить пациентов с первичным и вторичным гипогонадизмом. При первичном гипогонадизме отмечаются низкое

[1] За 15 мин. до введения препарата.

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

качество спермы, низкие или нормальные концентрации тестостерона и повышенные концентрации ЛГ и ФСГ. При вторичном гипогонадизме наблюдаются изменения в спермограмме, снижение содержания тестостерона и низкие или нормальные концентрации гонадотропинов.

Генетический анализ у пациентов с первичным поражением яичек и повышенными концентрациями гонадотропинов поможет дифференцировать генетические аномалии и приобретенные дефекты. Так как пока не существует лечения, которое могло бы восстановить сперматогенез при значительном поражении яичек, методом выбора лечения является андрогенотерапия. У пациентов с изолированным поражением семенных канальцев обычно отмечаются нормальные или повышенные концентрации ФСГ при нормальных концентрациях ЛГ и тестостерона и выраженная олигоспермия. У пациентов с азооспермией требуется исключение обструкции протоков, так как этот дефект может быть устранен хирургическим путем. Отсутствие в семенной жидкости фруктозы, которая поступает из семенных пузырьков, может свидетельствовать об отсутствии или обструкции семенных пузырьков. Сочетание низкого качества спермы, низкого содержания тестостерона, ЛГ и ФСГ свидетельствует о гипоталамо-гипофизарном нарушении. У таких пациентов необходимо провести оценку состояния гипофиза, оценить продукцию других гипофизарных гормонов, провести нейроофтальмологическое и нейрорадиологическое исследования (глава 5).

ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЮЩИХСЯ В ЛЕЧЕНИИ ПОЛОВЫХ НАРУШЕНИЙ

АНДРОГЕНЫ

Для лечения андрогенной недостаточности существует несколько видов препаратов. Преимуществами препаратов для сублингвального или перорального введения, к которым относятся метилтестостерон, оксиметолон и флуоксиместерон, являются простота введения, однако к недостаткам можно отнести неравномерную абсорбцию, холестатическую желтуху и меньшую эффективность по сравнению с препаратами для внутримышечного введения. Препаратом короткого действия является тестостерона пропионат. Используется этот препарат преимущественно для начальной андрогенотерапии у лиц пожилого возраста, так как у них предстательная железа особо чувствительна к тестостерону. Адекватной дозой считается 50 мг 2–3 раза в неделю. Если в результате применения этого андрогена появляются симптомы обструкции вследствие доброкачественной гипертрофии предстательной железы, эти симптомы быстро регрессируют после отмены препарата из-за его короткого действия.

Для лечения андрогенной недостаточности используются также препараты для внутримышечного введения — тестостерона энантат или циклопентилпропионат (ципионат). В отличие от пероральных препаратов, эти андрогены способны стимулировать полное развитие вторичных половых признаков у пациентов. Терапию обычно начинают с дозы 50 мг каждые 4 недели, и постепенно повышают до дозы 100–200 мг каждые 2–3 недели в/м. Для длительного эффекта можно применять подкожные импланты тестостерона. Однако этот вид терапии не приобрел большой популярности. Другим методом заместительной терапии является трансдермальный пластырь тестостерона (Андродерм). Пластыри обеспечивают нормальные концентрации андрогенов и их можно прикреплять на кожу спины, плеча или живота. Гели, содержащие тестостерон (Андрогель, Тестим), также обеспечивают физиологические концентрации тестостерона при нанесении 1 раз в день на кожу живота, плечей или предплечий.

Для увеличения мышечной массы и силы препараты андрогенов — как пероральные, так и инъекционные — нелегально употребляют некоторые спортсмены. Хотя при применении этих средств удается достичь некоторых результатов, однако следует всегда помнить, побочные эффекты, помимо вышеперечисленных, включают олигоспермию и тестикулярную атрофию.

Андрогенотерапия противопоказана пациентам с карциномой простаты. У 1–2% пациентов, получающих пероральные метилтестостерон или флуоксиместерон, развивается холестатическая желтуха, которая проходит после прекращения приема препарата. Редко на фоне приема метилтестостерона или галогенированных андрогенов наблюдается развитие доброкачественных или злокачественных гепатоцеллюлярных опухолей.

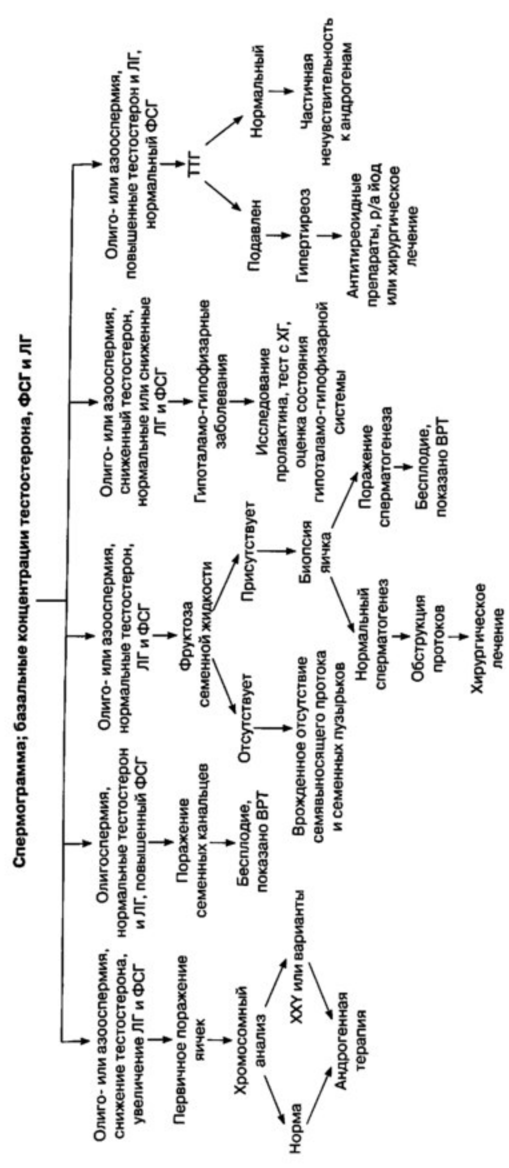


Рис. 13.6. Схема клинической диагностики гипогонадизма (ВРТ — вспомогательные репродуктивные технологии — такие как in vitro фертилизация и спермальная инъекция в тело яйцеклетки)

У подростков андрогенная терапия может способствовать раннему закрытию зон роста и таким образом приводить к уменьшению потенциального роста. Для того чтобы избежать этого, мальчикам с гипогонадизмом андрогены назначают после 13 лет. У лиц с повышенной чувствительностью к андрогенам могут наблюдаться задержка жидкости и натрия с быстрым развитием сердечной недостаточности. На фоне терапии может также отмечаться клинический незначимый эритроцитоз, так как андрогены стимулируют продукцию эритропоэтина. Подавляется сперматогенез вследствие снижения экзогенными андрогенами продукции собственных гонадотропинов. В начале лечения может развиваться гинекомастия, однако в дальнейшем на фоне лечения она обычно регрессирует. Может развиваться храп во сне. Акне и агрессивное поведение являются дозо-зависимыми побочными эффектами, и обычно проходят при уменьшении дозы препарата. Андрогены уменьшают выработку в печени тироксин-связывающего глобулина и кортикостероид-связывающего глобулина. Поэтому на фоне лечения могут уменьшаться концентрации общих фракций тироксина и кортизола, при этом содержание свободных форм этих гормонов остается в пределах нормальных значений. На фоне приема оральных андрогенов может уменьшаться содержание липопротеинов высокой плотности.

ГОНАДОТРОПИНЫ

Инъекции экзогенных гонадотропинов могут индуцировать сперматогенез и развитие вторичных половых признаков у пациентов с вторичным гипогонадизмом. Гонадотропины должны вводиться 2–3 раза в неделю, так как представляют собой белки с коротким периодом полужизни.

Стоимость и неудобство частого введения ограничивают применение гонадотропинов, и обычно используют препараты андрогенов. Основными показаниями для применения гонадотропинов являются крипторхизм (см. ниже) и восстановление сперматогенеза у пациентов с гипогонадизмом, желающих иметь детей.

Для индукции сперматогенеза необходимо вводить в/м хорионический гонадотропин 2000 ед 3 раза в неделю в течение 9–12 мес. У пациентов с частичной недостаточностью гонадотропинов этой терапии бывает достаточно для восстановления фертильности. У пациентов с тяжелой недостаточностью через 9–12 мес. к хорионическому гонадотропину добавляют менопаузальные гонадотропины, содержащие в одной дозе по 75 ед ФСГ и ЛГ, или очищенный мочевой ФСГ (урофоллитропин), или рекомбинантный ФСГ (фоллитропин бета), которые содержат 75 ед ФСГ.

Побочные эффекты от применения гонадотропинов минимальны. Как результат избыточной стимуляции клеток Лейдига могут отмечаться акне, гинекомастия или увеличение простаты. Уменьшение дозы чХГ или увеличение промежутка между инъекциями обычно достаточно для того, чтобы справиться с этими проблемами.

ГОНАДОТРОПИН-РИЛИЗИНГ ГОРМОН

Введение ГнРГ (гонадорелина ацетата) пульсами каждые 60–120 минут при помощи специальной портативной помпы эффектино стимулирует эндогенный синтез и секрецию гонадотропинов у пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом. Этот вид терапии не имеет существенных преимуществ по сравнению с гонадотропинами — для восстановления сперматогенеза или по сравнению с парентеральными андрогенами — для развития вторичных половых признаков. Аналог ГнРГ пролонгированного действия леупролида ацетат применяется для лечения карциномы простаты. Ежедневное подкожное введение 1 мг или в/м введение 7,5 мг препарата в виде депо — 22,5 мг за 3 мес. или 30 мг за 4 мес. — приводит к тому, что происходит десенсибилизация рецепторов ГнРГ, вследствие чего снижаются концентрации гонадотропинов и, в конечном счете, тестостерона. К подобным результатам приводит подкожное введение депо аналога ГнРГ гозерелина или ежемесячные внутримышечные инъекции другого аналога ГнРГ трипторелина. Этот вид терапии столь же эффективен при начальных формах карциномы простаты, как и орхиэктомия или лечение диэтилстильбестролом (около 70%). Сходную медикаментозную кастрацию вызывает и введение длительно действующего антагониста ГнРГ абареликса. Введение аналогов ГнРГ сопровождается на начальном этапе терапии увеличением концентраций ЛГ, ФСГ и тестостерона. Этого эффекта не отмечается при введении антагонистов ГнРГ, что позволяет их применять при метастазах в чувствительных областях, например в спинной мозг.

Для лечения эндометриоза и центрального преждевременного полового развития используется интраназально агонист ГнРГ нафарелин. В лечении центрального преждевременного полового развития применяется также леупролида ацетат и другой аналог — гистрелина ацетат. Длительно действующие агонисты ГнРГ в комбинации с препаратами тестостерона имеют потенциальные возможности мужских контрацептивов, однако их применение не гарантирует азооспермию.

КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ПОЛОВЫХ НАРУШЕНИЙ

Гипогонадизм может быть условно разделен на 3 основных категории (табл. 13.3). Гипоталамо-гипофизарные нарушения, которые приводят к формированию гипогонадизма, обсуждаются в главах 5 и 16. Дефекты биосинтеза и действия андрогенов описаны в главе 15. В данной главе описаны причины первичного гипогонадизма.

Таблица 13.3. Классификация мужского гипогонадизма

Гипоталамо-гипофизарные нарушения
- Пангипопитуитаризм
- Изолированный ЛГ дефицит (фертильный евнух)
- Изолированный ФСГ дефицит
- Недостаточность ЛГ и ФСГ
 - A. С нормальным обонянием
 - B. С гипоосмией или аносмией (синдром Каллманна)
 - C. С комплексом неврологических синдромов:
 - синдром Прадера-Вилли
 - синдром Лоуренса-Муна, Барета-Бидля
 - синдром Мебиуса
 - синдром Лувье
 - церебральная атаксия
- Биологически неактивный ЛГ
- Гиперпролактинемия

Аномалии гонад
- Синдром Кляйнфельтера
- Другие хромосомные дефекты (XX мужчина, XY/XXY, XX/XXY, XXXY, XXXXY, XXYY, XYY)
- Билатеральная анорхия (синдром исчезнувших яичек)
- Аплазия клеток Лейдига
- Крипторхизм
- Синдром Нунан
- Миотоническая дистрофия
- Повреждение семенных канальцев у взрослых
- Повреждение клеток Лейдига у взрослых

Дефекты биосинтеза андрогенов
- Дефекты действия андрогенов
- Полная нечувствительность к андрогенам (тестикулярная феминизация)
- Частичная нечувствительность к андрогенам

СИНДРОМ КЛАЙНФЕЛЬТЕРА (XXY ДИСГЕНЕЗИЯ СЕМЕННЫХ КАНАЛЬЦЕВ)

Синдром Кляйнфельтера является одной из наиболее распространенных генетических причин мужского гипогонадизма — 1 случай на 600 новорожденных мальчиков. Дополнительная X хромосома обнаруживается примерно у 0,2% плодов мужского пола и у 0,1% живорожденных мальчиков. Среди умственно отсталых мужчин дополнительная X хромосома обнаруживается с частотой 0,45–2,5%. Классическим для синдрома Кляйнфельтера считается генотип XXY. Другие генотипы — XXXY, XXXXY, или XXYY, или XXY/мозаицизм — рассматриваются как варианты этого синдрома.

Этиология и патофизиология

Генотип XXY образуется чаще всего за счет нерасхождения хромосом во время мейоза материнской клетки, в результате чего образуется яйцеклетка с двумя X хромосомами. Частота ошибок мейоза положительно коррелирует с возрастом матери. Такое нерасхождение хромосом может также наблюдаться и при сперматогенезе.

После рождения и в детстве у пациентов с синдромом Кляйнфельтера нет специфических стигм заболевания. Хромосомный дефект проявляется во время пубертата. Семенные канальцы не развиваются в ответ на повышение концентраций гонадотропинов, но фиброзируются и гиалинизируются, что делает яички маленькими и плотными. Облитерация семенных канальцев приводит в азооспермии.

Кроме дисгенезии семенных канальцев, наблюдается и поражение клеток Лейдига. При тестикулярной биопсии клетки Лейдига представлены скоплениями и выглядят гиперплазированными. Однако масса клеток не увеличена, кажущаяся гиперплазия связана в первую очередь с уменьшением объема канальцев. Функция клеток также нарушена. Секреция тестостерона снижена, и за счет этого отмечается компенсаторное повышение секреции ЛГ. Экзогенная стимуляция клеток Лейдига хорионическим гонадотропином приводит к субнормальному подъему концентрации тестостерона. Клинические признаки андрогенного дефицита крайне вариабельны. У некоторых пациентов

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

полностью отсутствуют вторичные половые признаки, в то время как у других внешний вид не отличается от здоровых лиц.

Повышенные концентрации ЛГ стимулируют повышенную продукцию эстрадиола и его предшественников клетками Лейдига. Относительно высокое соотношение концентраций эстрадиола/тестостерона приводит у ряда пациентов к развитию феминизации и гинекомастии. Повышенные концентрации эстрадиола также увеличивают продукцию ГПСГ печенью. Концентрация общего тестостерона обычно у пациентов находится в пределах нижней границы нормы, однако концентрация свободного тестостерона значительно снижена.

Патогенез некоторых ассоциированных с этим синдромом симптомов — в том числе таких, как евнухоидные пропорции тела, ментальные нарушения — до конца не ясен.

Тестикулярная патология

Большая часть семенных канальцев фиброзирована и гиалинизирована, в некоторых срезах можно найти единичные клетки Сертоли и сперматогонии. Отсутствие эластических волокон в оболочке семенных канальцев подтверждает дисгенетическую природу нарушений. Клетки Лейдига представлены скоплениями и выглядят гиперплазированными, хотя их общая масса остается нормальной.

Клинические особенности (рис. 13.7)

А. Симптомы и признаки

Никаких специфических симптомов, кроме плохой успеваемости в школе у некоторых лиц, до пубертата не наблюдается. Может быть задержка пубертата, но обычно не более чем на 1–2 года. Во время пубертата пенис и мошонка достигают различной степени развития, у некоторых пациентов практически не отличаются от здоровых. У большинства пациентов (80%) отмечается сниженное оволосение на лице и теле. Часто главной жалобой является гинекомастия, которая присутствует у более чем половины пациентов. Яички очень маленьких размеров (<2 см в длине и <4 мл в объеме), плотные из-за фиброза и гиалинизации. Другими жалобами являются бесплодие и снижение либидо и потенции. Некоторые пациенты не могут описать словами трудности, которые они испытывают в ситуациях, когда необходимо раздеться в присутствии других мужчин. Возможно, ощущение собственной «ненормальности» из-за малого размера наружных



Рис. 13.7. Мужчина 20 лет с синдромом Кляйнфельтера. Отмечаются увеличение соотношения нижнего/верхнего сегмента тела, гинекомастия, пенис маленьких размеров, редкое половое оволосение по женскому типу

гениталий и гинекомастии является причиной нарушений социальной адаптации, которая присутствует у некоторых больных. У пациентов с длительно существующим андрогенным дефицитом может выявляться существенное снижение минеральной плотности кости.

У больных с синдромом Кляйнфельтера изменены пропорции тела, однако они не являются действительно евнухоидными. Длина нижних конечностей больше по сравнению с длиной туловища и верхних конечностей; таким образом, размер тела от лобка до пола (который отражает темпы роста добавочного скелета) больше, чем размер от лобка до макушки (который отражает темпы роста осевого скелета), и размах рук меньше величины роста. Таким образом, изменения пропорций тела не являются результатом андрогенного дефицита как такового (когда размах рук больше, чем конечный рост).

У пациентов с синдромом Кляйнфельтера часто отмечаются интеллектуальные проблемы, однако точное число больных со снижением интеллекта неизвестно. Характерна социальная дезадаптация (см. выше). У пациентов обычно наблюдается снижение амбиций и сложности с пребыванием на постоянном рабочем месте.

Описано несколько клинических и генотипических вариантов синдрома Кляйнфельтера. У пациентов с тремя и более X хромосомами, помимо маленьких яичек с гиалинизированными семенными канальцами, недоразвития вторичных половых признаков, азооспермии и повышенных концентраций гонадотропинов, обычно отмечается выраженная задержка умственного развития. Наличие дополнительной Y хромосомы ассоциируется с агрессивным антисоциальным поведением и выраженными акне. При различных вариантах синдрома Кляйнфельтера чаще выявляются деформации скелета — такие как плече-лучевые синостозы, деформации локтя, клинодактилия. У пациентов с мозаицизмом (XX/XXY) обычно отмечается меньше стигм синдрома Кляйнфельтера. Эти лица могут иметь яички нормального размера и даже быть фертильными, если яички содержат генотип XY.

К заболеваниям, с большей, чем в популяции, частотой встречающимся при синдроме Кляйнфельтера, относятся: хронические заболевания легких (эмфизема, хронические бронхиты), варикозное расширение вен, опухоли из внегонадных герминальных клеток, цереброваскулярные заболевания, нарушения толерантности к глюкозе, первичный гипотиреоз и тауродантизм с ранним поражением зубов. Риск рака грудной железы увеличен в 20 раз.

Б. Лабораторные особенности

Сывороточные концентрации тестостерона снижены или нормальные, концентрации ЛГ и ФСГ повышены. Азооспермия. Половой хроматин положительный (более 20% клеток имеют тельца Бара), хромосомный анализ выявляет кариотип XXY.

Дифференциальный диагноз

Синдром Кляйнфельтера необходимо дифференцировать от других форм гипогонадизма. Маленькие плотные яички являются признаком синдрома Кляйнфельтера. При вторичном гипогонадизме яички маленькие, но эластичные — если дебют заболевания был до пубертата, или атрофичные — если дебют гипогонадизма наступил после пубертата. При синдрома Кляйнфельтера консистенция яичек не такая, как при приобретенном повреждении семенных канальцев. Повышение содержания гонадотропинов указывает на тестикулярный уровень повреждения, а хромосомный анализ позволяет правильно поставить диагноз. Генетические исследования также необходимы для дифференцировки классического синдрома Кляйнфельтера от его вариантов.

Лечение

А. Медикаментозное лечение

Андрогенная недостаточность лечится при помощи препаратов тестостерона. У пациентов с расстройствами поведения доза должна увеличиваться постепенно, чтобы не спровоцировать агрессию. Начальная доза тестостерона энантата или ципионата должна составлять 100 мг внутримышечно каждые 2–4 недели, и при хорошей переносимости эту дозу можно увеличить до 200 мг каждые 2 недели. Пациенты с содержанием андрогенов, близким к нормальным, могут не нуждаться в андрогенотерапии.

Б. Хирургическое лечение

Если гинекомастия является существенной косметической проблемой, выполняют мастэктомию.

Наблюдение и прогноз

После начала андрогенной терапии пациенты обычно чувствуют себя гораздо лучше. Однако психо-социальные проблемы не решаются, для их компенсации требуется помощь психотерапевтов. Продолжительность жизни обычно не страдает.

БИЛАТЕРАЛЬНАЯ АНОРХИЯ (СИНДРОМ ИСЧЕЗНУВШИХ ЯИЧЕК)

При хирургической коррекции одностороннего или двустороннего крипторхизма примерно у 3% пациентов с мужским фенотипом не обнаруживается одного яичка, а у 1% пациентов отсутствуют оба яичка. Таким образом, билатеральная анорхия встречается с частотой 1 случай на каждые 20 000 мужчин.

Этиология и патофизиология

Для того чтобы в период эмбриогенеза регрессировали мюллеровы протоки, развились вольфовы протоки и наружные гениталии сформировались по мужскому типу, необходимо присутствие функционально активной тестикулярной ткани в течение первых 14–16 недель беременности. Отсутствие тестикулярной функции до этого времени приводит к мужскому псевдогермафродитизму и формированию неопределенных наружных половых органов. Пренатальное повреждение тестикулярной ткани

после 16-й недели беременности — в результате травмы, недостаточной васкуляризации, инфекции или других причин — приводит к потере яичка, однако фенотип остается нормальным мужским. Отсюда термин «синдром исчезнувших яичек».

Тестикулярная патология

В большинстве случаев тестикулярная ткань не обнаруживается даже при тщательном обследовании. Структуры вольфовых протоков развиты нормально, а семенной канатик и тестикулярные сосуды слепо заканчиваются в соединительной ткани пахового канала или мошонки.

Клинические особенности

А. Симптомы и признаки

После рождения мальчики имеют нормальный фенотип, однако яички не обнаруживаются в мошонке. До пубертата рост и развитие ребенка проходит нормально, однако не развиваются вторичные половые признаки. Половой член сохраняет малые размеры, лобковое и подмышечное оволосение не формируется полностью, несмотря на достаточные концентрации надпочечниковых андрогенов; мошонка остается пустой. Если пациенты не получают лечение андрогенами, развиваются евнухоидные пропорции тела. Гинекомастии обычно нет.

У некоторых больных во время пубертата отмечается частичная спонтанная андрогенизация. Хотя анатомически у них не обнаруживается тестикулярная ткань, при катетеризации сперматических вен выявляют более высокие концентрации тестостерона, чем в периферическом венозном русле. Это позволяет предположить, что у некоторых пациентов сохраняются функционально-активные клетки Лейдига, которые не связаны с тестикулярным герминативным эпителием или стромой.

Б. Лабораторные особенности

Концентрация тестостерона значительно снижена и концентрации как ЛГ, так и ФСГ существенно повышены. После введения хорионического гонадотропина не повышается содержание тестостерона. Содержание в сыворотке крови фактора подавления развития мюллерова протока низкое. При хромосомном анализе кариотип 46, XY.

В. Визуализация

При ангиографических исследованиях тестикулярных артерий, сперматических вен, при венографии в условиях магнитного резонанса с инфузией гадолиниума визуализируются тонкие сосуды, заканчивающиеся в паховом канале или мошонке без связи с гонадой.

Г. Специальные исследования

При отсутствии яичек в мошонке яички можно обнаружить при лапароскопическом обследовании пахового канала и брюшной полости, а также при обследовании забрюшинного пространства при лапаротомии. Об отсутствии яичек свидетельствуют слепо заканчивающиеся тестикулярные сосуды и семенной канатик.

Дифференциальный диагноз

Билатеральный крипторхизм необходимо дифференцировать от врожденной билатеральной анорхии. Повышение концентраций тестостерона после введения хорионического гонадотропина свидетельствует о сохраняющейся активности клеток Лейдига и более характерно для билатерального крипторхизма. Высокие концентрации ЛГ и ФСГ и низкое содержание тестостерона, не изменяющееся после введения экзогенного хорионического гонадотропина, характерно для отсутствия функциональной тестикулярной ткани.

Лечение

Проводится заместительная терапия андрогенами (см. раздел «Андрогены» выше).

После того как мошонка увеличится на фоне терапии андрогенами, можно провести протезирование яичек с косметической целью.

АПЛАЗИЯ КЛЕТОК ЛЕЙДИГА

Редкой причиной мужского псевдогермафродитизма с неопределенными гениталиями является дефект развития клеток Лейдига.

Этиология и патофизиология

Яички находятся в паховом канале и содержат канальцы препубертатного вида с клетками Сертоли и сперматогониями без созревших герминальных клеток. Интерстициальная ткань выглядит рыхлой и не содержит клеток Лейдига. Причиной заболевания является инактивирующая мутация рецептора ЛГ, повреждающая сигнальную трансдукцию. У пациентов в период эмбриогенеза отмечаются достаточно высокие концентрации тестостерона, что приводит к дифференцировке

вольфовых протоков, формированию семенного канатика и эпидидимиса. Тем не менее концентрации тестостерона не достаточны для того, чтобы наружные гениталии полностью сформировались по мужскому типу. Отсутствие мюллеровых протоков свидетельствует о нормальной фетальной секреции фактора подавления развития мюллерова протока клетками Сертоли.

Клинические особенности

А. Симптомы и признаки

В детстве у пациентов определяются различные нарушения строения наружных гениталий: расщепление мошонки, клиторoподобный фаллос, урогенитальный синус, слепое вагинальное выпячивание. В некоторых случаях может быть женский фенотип, и только обследование в пубертате по поводу первичной аменореи или отсутствия развития молочных желез позволяет поставить диагноз. Гонады обычно расположены в паховом канале. Лобковое и подмышечное оволосение обычно присутствует, хотя может быть редким. При гипоплазии клеток Лейдига клинические проявления могут быть не столь яркими и включать микропенис, гипоспадию, подавление фертильности.

Б. Лабораторные особенности

Содержание гонадотропинов повышено, концентрации тестостерона низкие по сравнению с нормальными значениями для мужчин, но соответствуют нормальным значениям для женщин. В ответ на введение хорионического гонадотропина концентрация тестостерона не увеличивается.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз при аплазии клеток Лейдига нужно проводить с синдромом исчезнувших яичек, дефектами биосинтеза тестостерона, нарушения действия андрогенов, дефицита 5-α-редуктазы. Особенности этих заболеваний обсуждаются в главе 15.

Лечение

Пациенты с аплазией клеток Лейдига хорошо отвечают на введение экзогенных препаратов тестостерона, на фоне лечения отмечается полная андрогенизация и даже развивается сперматогенез. Однако тем лицам, которые имеют женский фенотип и воспитывались как девочки в детстве и подростковом периоде, не рекомендуется менять пол в более позднем периоде. Для них предпочтительной терапией является удаление тестикул и введение экзогенных эстрогенов.

КРИПТОРХИЗМ

Крипторхизмом называют отсутствие одного или обоих яичек в мошонке вследствие нарушения процесса опущения нормального яичка из брюшной полости через паховое кольцо. Примерно 5% новорожденных мальчиков имеют крипторхизм. В большинстве случаев крипторхизм определяется после рождения, и в течение первого года жизни часто наблюдается самопроизвольное опущение яичка, и частота встречаемости заболевания составляет уже 0,2–0,8% среди годовалых мальчиков. У взрослых мужчин крипторхизм встречается с частотой 0,75%. Односторонний крипторхизм встречается в 5–10 раз чаще, чем двусторонний.

Этиология и патофизиология

Опущение яичка обычно происходит между 12-й неделей внутриутробного развития и рождением. И механические, и гормональные факторы одинаково важны для обеспечения этого процесса. Крипторхизм часто встречается у пациентов с врожденными дефектами биосинтеза половых стероидов и врожденной недостаточностью гонадотропинов. Экспериментальные исследования показали, что для нормального опущения яичка необходимо действие ДГТ, и значимой причиной крипторхизма может быть пренатальная андрогенная недостаточность.

В настоящее время неясно, являются ли изменения яичек причиной крипторхизма или крипторхизм приводит к изменению тестикулярной ткани. Эксперименты на животных показали, что повышение температуры яичек на 1,5–2°C (разница температур между брюшной полостью и мошонкой) приводит к угнетению сперматогенеза. При тестикулярной биопсии у пациентов с крипторхизмом наблюдаются гистологические изменения, регрессирующие после хирургической коррекции, что подтверждает участие окружения яичка в формировании патологических изменений.

Патология

При гистологическом исследовании отмечается уменьшение размеров семенных канальцев, снижение числа сперматогоний, увеличение объема

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

перитубулярной ткани. Клетки Лейдига обычно не изменены. Неизвестно, в каком возрасте впервые появляются эти изменения. Самый ранний возраст, в котором были обнаружены эти изменения — 6 мес. Достоверно известно, что чем дольше яичко не опускается, тем больше вероятность выявления патологических изменений. В яичках с интраабдоминальной локализацией обычно находят более серьезные повреждения, чем в яичках, расположенных в паховом канале.

Клинические особенности

А. Симптомы и признаки

Если нет осложнений (таких как перекрут яичка, травма, злокачественное перерождение), пациента обычно ничего не беспокоит. Дети школьного возраста могут иметь проблемы идентификации пола. У взрослых, особенно при длительно существующем двустороннем крипторхизме, могут быть жалобы на бесплодие.

Главным клиническим признаком является отсутствие одного или обоих яичек в мошонке. Это может сопровождаться недоразвитием мошонки с одной или обоих сторон. Симптомов андрогенного дефицита нет.

Б. Лабораторные особенности

Базальные или стимулированные концентрации ФСГ, ЛГ и тестостерона не помогают уточнить диагноз у лиц в препубертатном возрасте. Однако содержание ФСГ и ЛГ и ответ тестостерона на экзогенное введение хорионического гонадотропина помогает дифференцировать пациентов с врожденной анорхией, у которых отмечается повышение базальных концентраций ЛГ и ФСГ, низкие концентрации тестостерона и отсутствует ответ на экзогенное введение хорионического гонадотропина. Полезным может быть определение содержания фактора подавления развития мюллерова протока[1] — у лиц с отсутствием тестикулярной ткани оно должно быть низким, у лиц с крипторхизмом — высоким.

В постпубертатном периоде могут отмечаться олигоспермия, повышенные концентрации ЛГ и ФСГ, и гиперэргическое увеличение концентрации ФСГ после введения ГнРГ. Эти изменения более характерны для пациентов с билатеральным крипторхизмом.

В. Визуализация

Чувствительным методом определения локализации непальпируемых яичек является венография в условиях магнитного резонанса с инфузией гадолиниума. Внутривенная урография позволяет в 10% случаев выявить сопутствующие патологические изменения мочевыводящих путей: седловидную почку, ренальную гипоплазию, удвоение мочеточников, гидроуретру, гидронефроз.

Дифференциальный диагноз

Мигрирующее яичко (ложный крипторхизм) наблюдается при гиперактивности мышцы, поднимающей яичко. Холодная температура, страх, манипуляции на гениталиях могут активировать эту мышцу, что часто наблюдается у детей до 5–6 лет. Обследование ребенка должно проходить в теплой комнате теплыми руками. Яичко обычно можно «выдавить» в мошонку, если аккуратно и легко нажать на нижнюю часть живота в направлении к мошонке.

При билатеральной анорхии отмечаются повышенные концентрации гонадотропинов, снижение содержания тестостерона и отсутствие или субнормальный ответ на стимуляцию хорионическим гонадотропином.

При вирилизирующих формах врожденной дисфункции коры надпочечников внутриутробно формируется сращение половых губ и гипертрофия клитора (см. главу 15). У младенцев женского пола с выраженными нарушениями может быть ошибочно диагностирован двусторонний крипторхизм. При не диагностированной ВДКН существует угроза развития жизнеугрожающих состояний из-за потенциальной возможности развития ОНН, поэтому всем новорожденным с мужским фенотипом и двусторонним крипторхизмом рекомендовано проводить генетическое исследование.

Осложнения

А. Грыжа

Примерно у 90% мужчин с крипторхизмом обнаруживается односторонняя паховая грыжа из-за слабости пахового кольца. Это редко сопровождается симптомами.

Б. Перекрут

Из-за нарушения соединения между неопущенным яичком и окружающей тканью может формироваться перекрут. Перекрут нужно исключать у каждого пациента с отсутствием яичка и болями внизу живота или в малом тазу с этой стороны.

[1] Антимюллеров гормон. — *Прим. переводчика.*

В. Травма

Яички, локализующиеся выше тазового сочленения, подвержены высокому риску травматизма.

Г. Опухоли

Злокачественные опухоли в неопущенных яичках встречаются в 20–30 раз чаще по сравнению с нормальными яичками. Частота встречаемости опухолей выше у пациентов с интраабдоминальным расположением яичек по сравнению с внутрипаховой локализацией. Наиболее часто встречающиеся опухоли — семиномы. В связи с высоким риском неоплазий, некоторые урологи даже советуют проводить одностороннюю орхиэктомию, если одностороннее неопущение яичка впервые диагностировано в пубертате или позже. Если у пациента диагностирован после пубертата двусторонний крипторхизм, рекомендовано проводить билатеральную орхипексию и тестикулярную биопсию — для сохранения эндокринной функции и для доступной пальпации с целью исключения неоплазий.

Д. Бесплодие

75% мужчин с двусторонним нелеченным крипторхизмом предъявляют жалобы на бесплодие. Фертильность сохраняется у 30–50% лиц с двусторонним крипторхизмом, которым была выполнена орхипексия в допубертатном возрасте. При одностороннем крипторхизме бесплодие встречается в половине случаев без лечения, и лишь у каждого четвертого пациента, который перенес хирургическое лечение до пубертата.

Профилактика

Профилактики крипторхизма не существует, однако можно предотвратить появление осложнений. Очевидно, что развитие осложнений связано с расположением яичка и длительностью крипторхизма. В большинстве случаев не опустившиеся к моменту рождения яички самопроизвольно мигрируют в мошонку в течение 1-го года жизни. Однако после этого необходимо вмешательство. Так как изменения в яичках обнаруживаются уже к концу 2-го года жизни, до этого периода должна быть произведена гормональная или хирургическая коррекция.

Лечение

А. Медикаментозное

1. Внутримышечное введение хорионического гонадотропина. Стимуляция секреции эндогенного тестостерона хорионическим гонадотропином может скорректировать крипторхизм, так как рост семенного канатика и процесс миграции яичка частично зависят от андрогенов. При помощи курсов чХГ удается вылечить менее 25% пациентов с крипторхизмом, и результаты последних клинических исследований позволили предположить, что пациенты, отвечающие на подобную терапию, скорее имеют мигрирующее яичко, а не истинный крипторхизм. Тем не менее перед орхипексией стоит проводить этот курс терапии, так как он безвреден и может помочь избежать хирургического вмешательства. При двустороннем крипторхизме проводится короткий курс чХГ 3300 Ед внутримышечно — через день 3 инъекции. При одностороннем крипторхизме назначают 500 Ед внутримышечно 3 раза в неделю в течение 6½ недель (20 инъекций).

2. Интраназальное введение ГнРГ. У некоторых пациентов введение ГнРГ интраназально 3 раза в день в течение 28 дней столь же эффективно в лечении крипторхизма, как и терапия чХГ. Этот вид терапии не получил широкого применения в США.

Б. Хирургическое

Существует несколько методов низведения яичек в мошонку (орхиопексия). Операцию выполняют в один или два этапа. Если есть сопутствующая паховая грыжа, проводится и ее хирургическое лечение.

СИНДРОМ НУНАН (МУЖСКОЙ СИНДРОМ ТЕРНЕРА)

Многочисленные клинические стигмы классического синдром Тернера описаны у фенотипических и генотипических мальчиков под различными именами, в том числе как «синдром Нунан» или «мужской синдром Тернера». Частота встречаемости этого синдрома от 1:1000 до 1:2500 новорожденных, может быть как спорадический, так и наследственный — наследуется по аутосомно-доминантному типу с различной пенетрантностью. Примерно у половины пациентов обнаруживается мутация фосфатазы протеин-тирозина, нерецепторного гена II типа (*PTPN II*) на 12-й хромосоме, который кодирует

Src-гомологичный регион двухдоменной фосфатазы (SHP-2), сигнального пептида, модулирующего клеточную пролиферацию, дифференцировку и миграцию. К патологическим особенностям синдрома относятся уменьшение объема семенных канальцев с или без склерозирования, уменьшение или отсутствие герминальных клеток, гиперплазия клеток Лейдига.

Клинические особенности

А. Симптомы и признаки

К наиболее характерным клиническим признакам синдрома относятся небольшой рост, короткая шея с крыловидными складками, гипертелоризм, вальгусная деформация локтевых суставов, геморрагический диатез. Другие соматические дефекты наблюдаются не у всех пациентов. Достаточно часто встречаются врожденные пороки сердца, причем в патологический процесс вовлекаются правые отделы сердца — в противоположность пациентам с X0 гонадной дисгенезией.

Б. Лабораторные особенности

Концентрации тестостерона обычно низкие или на нижней границе нормы, и содержание гонадотропинов высокое. Кариотип 46, XY.

Дифференциальный диагноз

Клинические признаки синдрома Нунан обычно настолько специфичны, что отличить их от других вариантов гипогонадизма не составляет труда. Тем не менее у некоторых лиц с мозаицизмом XY/X0 могут обнаруживаться сходные соматические аномалии, поэтому необходим генетический анализ для верификации диагноза.

Лечение

Если у пациентов есть гипогонадизм, показано проведение андрогенотерапии.

МИОТОНИЧЕСКАЯ ДИСТРОФИЯ

Миотоническая дистрофия типов 1 (МД1) и 2 (МД2) является аутосомно-доминантным наследственным заболеванием мышц с полиорганными клиническими признаками, включающими первичный гипогонадизм. Генетической основой заболевания 1-го типа является увеличение числа тринуклеотидных повторов CTG в 3' нетранслируемом регионе гена, локируемого на 19-й хромосоме и кодирующего серин-треонин протеинкиназу. Молекулярно-генетической причиной заболевания 2-го типа является увеличение числа повторов CCTG в интроне 1-го гена *ZFP9*, расположенного на хромосоме 3.

Гистология ткани яичек варьирует от умеренных нарушений сперматогенеза с уменьшением числа герминальных клеток до региональной гиалинизации и фиброза семенных канальцев. Обнаруживаются сохранные клетки Лейдига, могут быть их скопления.

У лиц с дебютом заболевания до пубертата яички нормальных размеров, пубертат обычно протекает нормально. Секреция тестостерона обычно нормальная, и развитие вторичных половых признаков происходит адекватно. После пубертата атрофируются семенные канальцы, что приводит к уменьшению размера яичек и изменению их консистенции от эластичной до мягкой или дряблой. Следствием повреждения сперматогенеза является бесплодие. Если тестикулярная гиалинизация и фиброз развиваются в большей части яичка, нарушается и функция клеток Лейдига.

Клинические особенности

А. Симптомы и признаки

Заболевание обычно становится очевидным уже в детстве. Характерно прогрессирующее развитие слабости лицевых, шейных мышц, а также мышц верхних и нижних конечностей. Выраженная атрофия височных мышц, птоз вследствие слабости поднимающей мышцы глаза, компенсаторное сокращение лобных мышц и фронтальная плешивость — вот характерное для миотонической дистрофии лицо. Миотония присутствует в мышцах некоторых групп и характеризуется неспособностью больного быстро расслабить мышцы после сильного напряжения.

Тестикулярная атрофия развивается уже во взрослом возрасте, и у большинства пациентов развивается и сохраняется нормальное либидо и оволосение на лице и теле. Гинекомастия обычно не наблюдается.

Из сопутствующих особенностей можно отметить задержку умственного развития (характерно только для 1-го типа), катаракту, сахарный диабет, нарушения сердечного ритма и первичный гипотиреоз.

Б. Лабораторные особенности

Концентрация тестостерона обычно нормальная или немного снижена. У пациентов с атрофией

яичек значительно повышено содержание ФСГ. Содержание ЛГ также часто бывает повышенным, даже у пациентов с нормальной концентрацией тестостерона. Резервы клеток Лейдига обычно снижены, и после введения хорионического гонадотропина отмечается субнормальная стимулированная концентрация тестостерона. После стимуляции ГнРГ отмечается чрезмерный выброс ФСГ и, в меньшей степени, ЛГ.

Лечение

Лечения, которое могло бы замедлить развитие симптомов заболевания, в настоящее время не существует. Андрогенотерапия проводится после того, как снизится концентрация тестостерона до субнормальных пределов.

ПОВРЕЖДЕНИЕ СЕМЕННЫХ КАНАЛЬЦЕВ У ВЗРОСЛЫХ

Повреждение семенных канальцев у взрослых возникает в результате различных патологических воздействий, которые приводят к нарушению сперматогенеза, блокаде сперматогенеза, аплазии герминальных клеток и тубулярной гиалинизации. Примерно у половины пациентов с бесплодием обнаруживается та или иная степень изолированного поражения семенных канальцев.

Этиология, патология и патофизиология

Этиологические факторы повреждения семенных канальцев включают гонококковый или паротитный орхит, проказу, крипторхизм, облучение, уремию, алкоголизм, параплегию, отравление и лечение противоопухолевыми препаратами — такими как циклофосфамид, хлорамбуцил, винкристин, метотрексат и прокарбазин. К селективному повреждению семенных канальцев приводит также недостаточность кровоснабжения, возникающая при серповидно-клеточной анемии или в результате повреждения сперматической артерии во время кровотечения, перекрута яичка. Сходные патологические изменения могут быть обнаружены у пациентов с олигоспермией на фоне варикоцеле. У пациентов с повреждением семенных канальцев может присутствовать делеция части Y-хромосомы. У многих пациентов никаких этиологических факторов выявить не удается и заболевание относят к «идиопатическим».

Быстро размножающиеся клетки герминального эпителия более подвержены повреждению, чем клетки Сертоли или Лейдига. Так, некроз во время воспаления яичек (при паротите или гонококке), увеличение температуры яичка (при крипторхизме и, вероятнее всего, варикоцеле и параплегии), прямое цитотоксическое действие облучения, алкоголя, ядов и препаратов для химиотерапии первично поражают герминальные клетки. Тяжелое поражение яичек приводит к повреждению клеток Сертоли и Лейдига, хотя морфологически эти клетки выглядят нормальными.

При биопсии яичек могут быть найдены различные изменения. В патологический процесс может быть вовлечена вся ткань яичка или только его часть. Наименее тяжелым повреждением является снижение сперматогенеза, когда все стадии сперматогенеза присутствуют, но снижено количество герминальных эпителиальных клеток. Может обнаруживаться в той или иной степени фиброз вокруг семенных канальцев. Прекращение созревания сперматогониев, первичных и вторичных сперматоцитов или круглых сперматид классифицируется как блокада сперматогенеза. В яичках с наибольшей степенью поражения герминальный эпителий может полностью отсутствовать на фоне морфологически нормальных клеток Сертоли (Сертоли-клеточный синдром). Наиболее тяжелым нарушением является гиалиноз или фиброз канальцев.

Вне зависимости от вида этиологического фактора, повреждающего герминальный эпителий, нарушение сперматогенеза приводит к олигоспермии. При выраженном повреждении — таком как Сертоли-клеточный синдром или тубулярная гиалинизация — выявляется азооспермия. У таких пациентов часто обнаруживается та или иная степень атрофии яичек, так как большую часть объема яичек занимают семенные канальцы. У некоторых пациентов отмечается повышение базальных концентраций ФСГ и чрезмерный выброс ФСГ после стимуляции ГнРГ, что позволяет предположить функциональное нарушение клеток Сертоли, несмотря на их морфологически нормальный вид.

Клинические особенности

А. Симптомы и признаки

Основной и единственной жалобой обычно бывает бесплодие. Может наблюдаться умеренная или средняя атрофия яичек. Для исключения варикоцеле необходимо тщательно пропальпировать семенной канатик пациента в положении стоя и провести пробу Вальсальвы. У пациентов обычно имеется

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

полное развитие вторичных половых признаков и не выявляется гинекомастия.

Б. Лабораторные особенности

В спермограмме выявляется олигоспермия или азооспермия, концентрации тестостерона и ЛГ нормальные. Базальные концентрации ФСГ нормальные или повышенные, в ответ на введение ГнРГ может отмечаться гипервыброс ФСГ. Концентрация ингибина В обычно снижена, однако более диагностически значимым критерием является концентрация ФСГ.

Дифференциальный диагноз

Олигоспермия или азооспермия могут наблюдаться у пациентов с гипогонадизмом вследствие гипоталамо-гипофизарных заболеваний. При этом концентрации ЛГ и ФСГ будут снижены или на нижних границах нормы, и концентрация тестостерона также (часто, но не всегда) снижена. Отличить таких пациентов от пациентов с первичным повреждением семенных канальцев помогают неврологические и офтальмологические нарушения, наличие несахарного диабета, гипопитуитаризм или повышение концентрации пролактина. Другие случаи первичного тестикулярного поражения обычно сопровождаются либо симптомами андрогенного дефицита, либо характерными соматическими нарушениями, что позволяет их отличить от изолированного повреждения семенных канальцев.

Профилактика

Во многих случаях гибель семенных канальцев предотвратить невозможно. Предупредить или снизить степень повреждающего воздействия может ранняя коррекция крипторхизма, адекватная защита области яичек во время радиологических диагностических процедур или радиотерапии, снижение дозы химиотерапевтических препаратов.

Лечение

А. Медикаментозное

Попытки медикаментозного лечения олигоспермии и бесплодия включают низкие дозы тестостерона, экзогенные гонадотропины, тиреоидные гормоны, витамины и кломифен цитрат. Ни один из этих препаратов не оказался предпочтительным, и в некоторых случаях лечение может приводить к снижению числа сперматозоидов в сперме.

Б. Хирургическое

У лиц с крипторхизмом для предотвращения патологических изменений необходимо проводить раннюю орхипексию. Необходима соответствующая коррекция, если у мужчины с олигоспермией и бесплодием обнаружено варикоцеле.

Наблюдение и прогноз

У пациентов, которые получили облучение области яичек в дозе до 300 Гр, может наблюдаться частичное или полное восстановление сперматогенеза месяцы или годы спустя после облучения. Прогноз восстановления функции яичек лучше у тех пациентов, у которых облучение проводилось в течение нескольких дней по сравнению с теми, кто облучался в течение нескольких недель.

Полное или частичное восстановление сперматогенеза может отмечаться через несколько месяцев или лет после химиотерапии. Наиболее важным фактором, определяющим прогноз в этом случае, является общая доза полученных лекарств.

Улучшение качества спермы отмечается у 60–80% пациентов, пролеченных по поводу варикоцеле. Восстановление фертильности наблюдается примерно у половины пациентов.

Вероятность спонтанного восстановления сперматогенеза у пациентов с идиопатической олигоспермией является крайне низкой.

СНИЖЕНИЕ ФУНКЦИИ КЛЕТОК ЛЕЙДИГА (АНДРОПАУЗА)

Мужчины не испытывают последствий резкого прекращения половой функции, как это бывает у женщин в менопаузе. Тем не менее постепенное снижение тестикулярной функции отмечается у многих мужчин как часть процесса старения (см. главу 24). Точное число мужчин, у которых развиваются связанные с этим состоянием симптомы, неизвестно.

Этиология, патология и патофизиология

После 50 лет наблюдается постепенное снижение концентрации общего тестостерона, хотя содержание остается в пределах референсных значений. Из-за повышения концентрации ГСПГ содержание свободного тестостерона снижается более быстро. Снижается продукция тестостерона и чувствительность клеток Лейдига к чХГ. Соответственно обнаруживается компенсаторное повышение концентрации ЛГ. Старение также приводит к нарушению гипоталамо-гипофизарной регуляции.

Гистологические исследования яичек обнаруживают дегенеративные изменения семенных канальцев с уменьшением числа и объема клеток Лейдига. Патологические изменения обнаруживаются в первую очередь в отделах яичка, наиболее обедненных кровеносными сосудами. Таким образом, микроциркуляторная недостаточность может быть этиологической основой гистологических тубулярных изменений и уменьшения числа клеток Лейдига, отмечающихся с возрастом. Кроме того, дисфункция клеток Лейдига сопровождает любые выраженные повреждения семенных канальцев.

Клинические особенности

А. Симптомы и признаки

К проявлениям мужского климакса (андропаузе) относят большое число симптомов, включая снижение либидо и потенции, эмоциональную нестабильность, усталость, снижение мышечной силы и выносливости, снижение концентрации внимания, вазомоторные нарушения (сердцебиение, горячие приливы, потливость), и, кроме того, неспецифические диффузные боли различной локализации. Специфических признаков андропаузы не выявляется, если только нет тяжелого поражения яичек. Если оно присутствует — могут обнаруживаться уменьшение объема тестикул и изменение их консистенции, а также гинекомастия.

Б. Лабораторные особенности

Содержание тестостерона может быть низким или на нижней границе нормы. Концентрации ЛГ обычно слегка или умеренно повышены, хотя у ряда мужчин могут быть в пределах нормальных значений, несмотря на пограничные значения общего и свободного тестостерона. Обычно выявляется олигоспермия. Может обнаруживаться снижение плотности костной ткани.

В. Специальные исследования

Так как у многих мужчин, предъявляющих жалобы, характерные для снижения функциональной активности клеток Лейдига, обнаруживается незначительное снижение содержания тестостерона и нормальные значения концентрации ЛГ, можно предпринять клиническое тестостерон/плацебо исследование. Тест лучше проводить как «двойной слепой» в течение 8 недель. В течение первых или последних 4 недель теста пациент получает тестостерона энантат 200 мг внутримышечно, в течение других 4 недель вводится плацебо. Пациента опрашивают через 2 недели после последнего введения препарата и вскрывают коды препаратов. Если пациент отмечал значительное улучшение на фоне андрогенной терапии, но не в период получения плацебо — диагноз подтверждается. Если улучшение было незаметным или отмечалось как на фоне приема андрогенов, так и на фоне плацебо — функция клеток Лейдига не нарушена.

Дифференциальный диагноз

Повреждение клеток Лейдига необходимо дифференцировать от эректильной дисфункции вследствие сосудистых, неврологических или психологических отклонений. Клинический тест с введением андрогенов не поможет в том случае, если причиной эректильной дисфункции является неснижение концентрации тестостерона.

Лечение

Лечение препаратами тестостерона является методом выбора лечения как клинически явной, так и бессимптомной андропаузы. В результате лечения увеличивается минеральная плотность кости, содержание гемоглобина, повышается мышечная масса, либидо, сила и выносливость, улучшается качество жизни. Снижается содержание общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, а также маркеров костной резорбции.

МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ

Примерно у 15% супружеских пар имеются проблемы с воспроизведением потомства. Примерно в 40% случаев за это ответственны мужчины, в 40% случаев — женщины, и в 20% случаев — оба супруга.

Этиология и патофизиология

Для того чтобы произошло зачатие, должен быть нормальный сперматогенез, сперма должна полностью созреть во время движения по семявыносящим протокам, к сперматозоидам должно быть добавлено достаточное количество семенной жидкости для обеспечения питательными элементами и увеличения объема эякулята, и мужчина должен быть способен доставить сперму к цервикальному каналу женщины. Нарушение любого из этапов этого пути приводит к бесплодию из-за мужского фактора

Сперматозоиды также должны обладать способностью проникнуть через цервикальную слизь и достигнуть маточных труб, где и происходит зачатие. Препятствием к зачатию могут быть заболевания репродуктивного тракта у женщины или снижение подвижности и способности к оплодотворению у сперматозоидов.

В табл. 13.4 перечислены причины мужского бесплодия. Нарушения функции гипоталамуса, гипофиза, надпочечников или щитовидной железы обнаруживаются примерно у 4% мужчин, обследующихся по поводу бесплодия. Еще у 15% бесплодных мужчин выявляются аномалии половых хромосом, крипторхизм, повреждение семенных канальцев у взрослых и другие варианты первичного гипогонадизма. Врожденные или приобретенные проблемы семявыносящих протоков диагностируются у 6% таких пациентов, и еще у 4–5% причинами бесплодия являются такие факторы, как неправильная техника коитуса, сексуальная дисфункция, нарушения эякуляции и анатомические нарушения (например, гипоспадия). Примерно у 35% имеется идиопатическое бесплодие, когда никаких объективных причин заболевания выявить не удается. Некоторые из этих пациентов могут иметь стертые формы дефектов андрогеновых рецепторов, микроделеции Y-хромосомы или мутации других генов. Аутоиммунные нарушения, приводящие к агглютинации и иммобилизации спермы, выявляются лишь у малого числа пациентов. У 25–40% мужчин с идиопатическим бесплодием при тщательном обследовании выявляется варикоцеле. Клиническое значение этой находки неясно, так как в здоровой популяции варикоцеле выявляется у 8–20% мужчин.

Таблица 13.4. Причины мужского бесплодия

Эндокринные
Гипоталамо-гипофизарные нарушения
Поражение яичек
Дефекты действия андрогенов
Гипертиреоз
Гипотиреоз
Надпочечниковая недостаточность
Врожденная дисфункция коры надпочечников
Системные заболевания
Нарушение сперматогенеза
Синдром неподвижных ресничек
Лекарственно индуцированное
Поражение семенных канальцев у взрослых
Микроделеции Y-хромосомы
Обструкция протоков
Врожденная
Приобретенная
Заболевания семенных пузырьков
Заболевания простаты
Варикоцеле
Ретроградная эякуляция
Антитела к сперматозоидам или семенной жидкости
Анатомические дефекты пениса
Неправильная техника соития
Сексуальная дисфункция
Идиопатические

Клинические особенности

А. Симптомы и признаки

В предыдущих разделах этой главы уже обсуждались клинические особенности гипоталамо-гипофизарных расстройств, заболеваний щитовидной железы и надпочечников, поражения яичек и сексуальной дисфункции. Обсуждались и вопросы, связанные с варикоцеле.

Синдром неподвижных ресничек характеризуется ослабленной или отсутствующей подвижностью ресничек в дыхательных путях и в других реснитчатых органах и практически всегда сопровождается хронической обструктивной пневмонией. У некоторых пациентов с этим заболеванием имеется синдром Картагенера, который включает синуситы, бронхоэктазы и обратное расположение органов. Инфекции эпидидимиса и семенного канатика могут протекать бессимптомно или проявляться болями в мошонке с иррадиацией в промежность, лихорадкой, увеличением и отечностью эпидидимиса и дискомфортом в области уретры. Утолщение и уплотнение эпидидимиса характерно для хронического эпидидимита. Хронический простатит обычно протекает бессимптомно, хотя могут быть жалобы на повышенную чувствительность промежности или периодические боли в спине. При ректальном обследовании обнаруживается уплотненная увеличенная предстательная железа. Обследование должно включать тщательный осмотр полового члена для исключения анатомических аномалий, таких как хорды, гипоспадия или эписпадия, так как они могут быть препятствием для попадания спермы во влагалище.

Б. Лабораторные особенности

Прежде всего необходимо изучение спермограммы. Нормальные показатели спермограммы свидетельствуют о правильной эндокринной функции,

сохранном сперматогенезе и интактных семявыносящих путях. После изучения спермограммы показано проводить посткоитальный тест, когда изучают цервикальную слизь, полученную в течение 2 часов после полового акта. Присутствие большого количества подвижных сперматозоидов в слизи, собранной из внутреннего отдела цервикального канала, исключает мужской фактор бесплодия. Если в ходе посткоитального теста выявляется некроспермия (мертвые сперматозоиды), астеноспермия (малоподвижные сперматозоиды) или агглютинация спермы, необходимо проводить обследование женщины для определения антиспермальных антител или исключения патологических изменений цервикальной слизи.

Если в анализе спермы выявляются отклонения, необходимо провести как минимум два повторных исследования с месячным интервалом. Если олигоспермия или азооспермия сохраняется, необходимо провести обследование больного согласно алгоритму, представленному на рис. 13.6.

Женщина также должна быть тщательно обследована для уточнения состояния матки и маточных труб, подтверждения нормальной овуляции и нормальной цервикальной слизи. Так как бесплодие у 20% пар обусловлено сочетанием мужского и женского фактора, обследование женщины необходимо проводить даже в случае подтверждения мужского фактора.

Лечение

А. Эндокринные заболевания

Коррекция гипертиреоза, гипотиреоза, надпочечниковой недостаточности и врожденной дисфункции надпочечников обычно восстанавливает фертильность. У пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом можно восстановить сперматогенез терапией гонадотропинами. Вводят хорионический гонадотропин (2000 Ед внутримышечно 3 раза в неделю), если через 12–18 месяцев лечения не появляются сперматозоиды в эякуляте — добавляют урофоллитропин или фоллитропин бета (75 Ед внутримышечно 3 раза в неделю), такое лечение позволяет восстановить сперматогенез у большинства пациентов с центральным гипогонадизмом. После такой терапии сперматозоидов в сперме обычно насчитывается не более 10 млн./мл, однако этого оказывается достаточно для оплодотворения. Пациенты с изолированной недостаточностью ЛГ отвечают на терапию только чХГ. Для поражения семенных канальцев у взрослых нет эффективной терапии, если только это заболевание не связано с крипторхизмом или варикоцеле. Тем не менее при умеренной олигоспермии (10–20 млн./мл) возможно проведение искусственной инсеминации концентрированной спермой. Для получения беременности у пары, в которой у мужчины имеется олигоспермия, в последнее время активно используется экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) и другие вспомогательные репродуктивные технологии, включая введение сперматозоида непосредственно в яйцеклетку (ИКСИ).

Б. Дефекты сперматогенеза

Для дефектов сперматогенеза, возникших на фоне хромосомных аномалий или синдрома «неподвижных ячиек», лечения не существует. Необходимо прекратить прием препаратов, которые влияют на сперматогенез. К ним относятся антиметаболиты, фенитоин, марихуана, алкоголь, ингибиторы моноаминоксидазы, сульфасалазин и нитрофурантоин. У некоторых пациентов с блокадой созревания клеток, выраженным угнетением сперматогенеза или неполным Сертоли-клеточным синдромом сперму можно получить при аспирации или тестикулярной биопсии. Полученную сперму используют для получения беременности в технологиях ЭКО или ИКСИ.

В. Обструкция протоков

Обструкция на уровне семенного канатика может быть вылечена хирургическим путем (вазовазотомия). После этой процедуры сперма появляется в эякуляте у 60–80% пациентов. Тем не менее восстановление фертильности наблюдается в меньшем числе случаев — только 30–35%, вероятно, из-за наличия антиспермальных антител, которые агглютинируют или иммобилизируют сперматозоиды.

При обструкции эпидидимиса проводится эпидидимовазостомия. Сперма в эякуляте появляется примерно у половины пациентов, однако восстановление фертильности отмечается только в 20% случаев.

Г. Урогенитальные инфекции

Лечение острого простатита включает ежедневные сидячие ванны, массаж простаты и антибиотики. Успешно применяются триметоприм (400 мг) и сульфаметоксазол (2000 мг), два раза в день в течение 10 дней и затем 1 раз в день еще 20 дней. Для лечения хронического простатита требуется

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

более длительный период времени или применение фторхинолонов, таких как ципрофлоксацин 500 мг перорально 2 раза в день в течение 4 недель. При остром эпидидимите, помимо адекватной антибиотикотерапии, для снятия болей выполняют инъекции местного анестетика в семенной канатик непосредственно выше яичка. При тяжелом двустороннем хроническом эпидидимите крайне высока вероятность бесплодия.

Д. Варикоцеле

Наличие варикоцеле у мужчины с бесплодием является показанием для перевязывания неполноценных сперматических вен. Улучшение качества спермы наблюдается у 60–80% пациентов после операции, и у половины пациентов восстанавливается фертильность.

Е. Ретроградная эякуляция

Заброс спермы в мочевой пузырь может происходить при несостоятельности внутреннего сфинктера или при диабетической автономной нейропатии. У пациентов с диабетом восстановлению нормальной эякуляции помогает прием фенилпропаноламина 15 мг внутрь два раза в день. Сперму также можно эвакуировать из мочевого пузыря сразу после мастурбации для искусственной инсеминации.

Ж. Антитела к сперме или семенной жидкости

Антитела женского репродуктивного тракта, которые агглютинируют и иммобилизируют сперматозоиды, трудно поддаются лечению. Раньше предпринимались попытки лечения глюкокортикоидами и применение презерватива, однако эффективность этих методов крайне низкая. В настоящее время наиболее эффективными методами считаются внутриматочная инсеминация отмытыми сперматозоидами, ЭКО и перенос гамет в маточные трубы.

З. Анатомические дефекты пениса

У пациентов с гипоспадией, эписпадией или выраженной хордой собирают сперму после мастурбации для последующей инсеминации.

И. Особенности коитуса

Пары не должны применять вагинальные лубриканты до или орошения после полового акта. Для повышения концентрации спермы у мужчин с пограничной олигоспермией необходимо осуществлять половой акт не чаще 1 раза в 3 дня. Для улучшения контакта спермы с шейкой матки рекомендуется после полового акта женщине лежать не менее 20 минут на спине с согнутыми коленями.

Наблюдение и прогноз

Перспективы восстановления фертильности зависят от причины бесплодия. Хороший прогноз обычно у пациентов с нетестикулярными эндокринными заболеваниями, варикоцеле, ретроградной эякуляцией и анатомическими дефектами полового члена. Если восстановить фертильность не удается, пары должны рассмотреть возможность искусственной донорской инсеминации, ЭКО или усыновления.

ЭРЕКТИЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ (ИМПОТЕНЦИЯ)

Эректильной дисфункцией (ЭД) называют неспособность достигать или поддерживать эрекцию достаточной продолжительности и напряжения для выполнения удовлетворительного полового акта в более чем 25% попыток. Она может возникать без других нарушений или в сочетании с расстройствами либидо и эякуляции. Полная импотенция встречается примерно у 5% мужчин к 40 годам и у 15% мужчин — к 70 годам. Та или иная степень эректильной дисфункции встречается примерно у 50% мужчин в возрасте между 40 и 70 годами.

Этиология и патофизиология

Под воздействием психофизиологических или сенсорных стимулов, передающихся через лимбическую, а затем тораколюбмальную и сакральную автономную нервную систему, расширяются уретральная артерия, артерия луковицы пениса, глубокая артерия пениса и дорзальная артерия пениса, что приводит к усилению кровенаполнения эректильной ткани (губчатых и кавернозных тел) и возникновению эрекции. Стимуляция крестцовых парасимпатических нервов (S2–4) приводит к выделению ацетилхолина, вазоинтестинального пептида и эндотелиально-клеточного оксида азота, которые активизируют гуанилатциклазу; это приводит к расслаблению гладких мышц кавернозных артерий и кавернозных тел. Расширение лакунарных пространств, ограничиваемое нерастягивающейся белочной оболочкой, ведет к сдавлению подоболочечных венозных дренажных каналов, что снижает отток крови из пениса. Сокращение бульбокавернозных мышц вследствие стимуляции крестцовых нервов приводит к повышению интракавернозного давления. Эти процессы приводят к увеличению, напряжению и твердости полового члена, в чем и заключается эрекция.

В общем все причины эректильной дисфункции можно условно разделить на психогенные и органические. Наиболее часто встречающимися заболеваниями, ассоциированными с эректильной дисфункцией, являются диабет, гипертензия, депрессия, курение, старение, снижение липопротеинов высокой плотности и снижение содержания ДГЭА-С. В табл. 13.5 представлены заболевания и препараты, которые могут приводить к ЭД.

Наиболее частыми органическими причинами ЭД являются нарушения нервных путей, необходимых для инициации и поддержания эрекции, и нарушения кровотока пениса. Снижение либидо, поражение периферических нервных окончаний, участвующих в процессах эрекции, и нарушение кровоснабжения полового члена встречается при большинстве эндокринопатий, системных заболеваниях и при приеме некоторых лекарств. В последнее время увеличилась частота выявления нарушений венозного оттока вследствие анатомических дефектов кавернозных тел или подоболочечных венозных сосудов. При болезни Пейрони (идиопатическом фиброзе кавернозных тел) возникают механические препятствия эрекции. У некоторых пациентов может быть сочетание нескольких факторов ЭД. Например, при сахарном диабете примерно у 50% мужчин отмечаются проблемы с эрекцией. Основой ЭД в этом случае является автономная нейропатия, однако влияние также оказывают недостаточность кровообращения, антигипертензивные препараты, уремия и депрессия.

Клинические особенности

А. Симптомы и признаки

Пациенты могут предъявлять жалобы на постоянные или эпизодические проблемы с инициацией/поддержанием эрекции, снижение либидо, снижение плотности полового члена или на комбинацию этих проблем. Помимо специфических симптомов сексуальной дисфункции, при обследовании можно выявить проявления и признаки наиболее распространенных эмоциональных или психических расстройств. Часто присутствуют дополнительные анатомические или метаболические расстройства, даже если причиной ЭД являются неврологические, сосудистые или системные заболевания. Например, артериальная недостаточность может сопровождаться перемежающейся хромотой.

Отличить психогенную ЭД от органической помогает тщательно собранный анамнез заболевания. Даже если пациент иногда неспособен достигнуть или поддерживать эрекцию во время полового акта, эпизоды повторных нормальных эрекций свидетельствуют в пользу психогенной ЭД. Так, нормальные эрекции, возникающие после ночного сна, во время мастурбации, во время эротических ласк или с другой сексуальной партнершей, исключают значительные неврологические, сосудистые или эндокринные причины ЭД. Пациенты с психогенной ЭД часто отмечают внезапное начало сексуальной дисфункции после значительного события в их жизни, например после потери близкого друга или родственника, попытки внебрачной связи или после потери работы.

Пациенты с органической ЭД обычно отмечают постепенное и значительное снижение потенции. Сначала достижение адекватной полноценной эрекции становится возможным только при очень сильных стимулах, затем эрекция невозможна при любых обстоятельствах. В противоположность пациентам с психогенной ЭД, у больных с органической ЭД сохраняется нормальное половое влечение. Пациенты с системными заболеваниями тем не менее могут иметь конкурентное снижение либидо и потенции. У пациентов, у которых никогда не было эрекции, можно заподозрить гипогонадизм (первичная ЭД).

Во время осмотра необходимо обратить внимание на развитие вторичных половых признаков, отметить наличие или отсутствие гинекомастии, дискордантной или сниженной пульсации бедренных артерий, изменения объема или консистенции яичек, анатомических дефектов полового члена, признаков автономной нейропатии. Состояние функциональной активности периферических S2–4 нервов проверяется при помощи бульбокавернозного рефлекса. Вводится палец в анальное отверстие пациента и сжимается головка полового члена. Сокращение наружного сфинктера заднего прохода в ответ на сдавление свидетельствует о нормальной чувствительности.

Б. Лабораторные особенности и специальные исследования

Исследование концентрации тестостерона может выявить скрытую или, иначе говоря, бессимптомную андрогенную недостаточность. Если концентрация тестостерона оказывается сниженной — показано определение содержания пролактина, так как гиперпролактинемия — лекарственно-индуцированная

Таблица 13.5. Органические причины эректильной дисфункции

Неврологические	**Послеоперационные**
Повреждения передней височной доли	Аорто-подвздошное или аорто-бедренное шунтирование
Повреждения спинного мозга	Любальная симпатэктомия
Автономная нейропатия	Промежностная простатэктомия
Сосудистые	Ретроперитониальные вмешательства
Синдром Лериша	**Медикаментозные**
Недостаточность кровоснабжения органов малого таза	Эндокринологические
Серповидно-клеточная анемия	Антиандрогены
Усиление венозного оттока	Эстрогены
?Возраст	Ингибиторы 5-альфа-редуктазы
Эндокринные	Агонисты ГнРГ
Сахарный диабет	Антигипертензивные
Гипогонадизм	Диуретики
Гиперпролактинемия	Психотропные агенты
Надпочечниковая недостаточность	Транквилизаторы
Феминизирующие опухоли	Ингибиторы моноаминоксидазы
Гипотиреоз	Трициклические антидепрессанты
Гипертиреоз	Другие
Урогенитальные	Табак
Травма	Алкоголь
Кастрация	Опиоды
Приапизм	Антагонисты H_2-рецепторов
Болезнь Пейрони	Гемфиброзил
Системные заболевания	Амфетамины
Сердечная недостаточность	Кокаин
Цирроз	
Уремия	
Дыхательная недостаточность	
Отравление ядами	

или вызванная гипоталамо-гипофизарными расстройствами — приводит к блокаде стероидогенеза. Сахарный диабет часто сопровождается ЭД, и ЭД может быть первым симптомом нарушения углеводного обмена, значит, обязательно нужно проводить исследование глюкозы натощак и через 2 часа после нагрузки.

Если у пациента не обнаруживаются клинические или гормональные отклонения, многие клиницисты предлагают попробовать силденафил (Виагра) 50 мг перорально, ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа (PD5), который потенцирует эффекты оксида азота, ингибируя расщепление гуанозин монофосфата. Лечение возможно только у пациентов, не получающих нитраты, не имеющих инфаркт миокарда в течение последних 6 мес. в анамнезе, нестабильную стенокардию, гипотензию, тяжелые врожденные пороки сердца и пигментный ретинит.

Сохранность нервных окончаний и способность кровеносных сосудов доставить адекватное для эрекции количество крови к пенису можно объективно проверить при помощи оценки состояния полового члена во время сна. На половой член одевают специальные датчики напряжения, и ведутся записи состояния органа. У здорового и у пациента с психогенной дисфункцией в течение ночи в фазу быстрого парадоксального сна регистрируется в среднем 3–5 эрекций. Отсутствие или снижение числа напряжений пениса в течение ночи свидетельствует в пользу органического поражения. Напряженность и твердость полового члена можно также оценить амбулаторно при помощи препарата RigiScan. Целостность кровоснабжения можно проверить методом ультразвуковой доплерографии со спектральным анализом изображения после инъекции вазоактивного вещества. Этот метод позволяет выявить усиление венозного оттока с чувствительностью 55–100% и специфичностью 69–88%; нарушение артериального кровотока с чувствительностью 82–100%

и специфичностью 64–96%. Выбор других методов обследования — таких как кавернозометрия, кавернозография или артериография — зависит от сопутствующих симптомов.

Лечение

Прекращение приема препаратов, влияющих на потенцию, обычно приводит к ее восстановлению, равно как и эффективное лечение основного системного или эндокринного заболевания. При психогенной ЭД в 40–70% случаев оказываются эффективными беседы и разъяснение состояния, обычная психотерапия, различные формы поведенческой терапии. Применение силденафила, 25–100 мг перорально за 1 час до предполагаемого полового акта, является эффективным у 70–80% пациентов с ЭД различного генеза, в том числе и при психогенных нарушениях. Это лечение абсолютно противопоказано мужчинам, получающим пероральные или трансдермальные нитраты по поводу сердечно-сосудистых заболеваний. Среди побочных эффектов отмечены головные боли (16%) и расстройства зрения (3%). Применяются и другие ингибиторы PD5, к которым относятся варденафил (5–20 мг) или тадалафил (5–20 мг).

Эрекцию может спровоцировать интракавернозная инъекция вазоактивных препаратов, таких как простагландин E1, папаверина гидрохлорид, фентоламина мезилат или их комбинация. Среди этих препаратов только применение простагландина E1 (алпростадил) одобрено FDA. Доза должна подбираться индивидуально в пределах от 2,5 до 60 нг в одной инъекции. В клинических исследованиях после интракавернозной инъекции эрекция достигается у 90% мужчин. Побочные эффекты включают боль в пенисе (33% пациентов), гематому (3%), фиброз пениса (3%), приапизм (0,4%). Интрауретральное введение пилюль размером 1,4 мм, содержащих алпростадил, приводит к удовлетворительной эрекции у 2/3 пациентов (эффект начинается через 10 минут и продолжается 30–60 минут). Основные побочные эффекты — боль в пенисе (36%), боль в уретре (13%) и головокружения (4%).

Существуют специальные механические приспособления для наступления эрекции, и сжимающие кольца для ее поддержания. При помощи этих методик в 90% случаев удается добиться эрекции и в 70% возможно проведение адекватного полового акта. Как альтернатива, возможно проведение хирургического протезирования полового члена. Установка полужестких или надувных протезов позволяет достичь эрекции в 85–90% случаев, но протезы необходимо менять каждые 5–10 лет.

Восстановление нормального венозного оттока или микрохирургическая реваскуляризация при артериальных повреждениях пениса не всегда бывают эффективны. Пациентам с постоянной эректильной дисфункцией из-за органических повреждений могут быть рекомендованы отличные от полового акта техники, повышающие чувствительность.

ГИНЕКОМАСТИЯ

Гинекомастия характерна для неонатального периода и наблюдается примерно у 70% мальчиков в пубертате (глава 16). При аутопсии примерно у 1% взрослых мужчин обнаруживается клинически значимая гинекомастия, и у 40% мужчин имеется гистологически подтвержденная гинекомастия.

Этиология и патофизиология

Причины гинекомастии представлены в табл. 13.6. В основе всех патогенетических механизмов, предложенных для объяснения причин развития гинекомастии лежит нарушение баланса между концентрациями эстрогенов и андрогенов, или нарушение их воздействия на уровне ткани молочной железы. Снижение свободного тестостерона может быть следствием либо снижения общей продукции тестостерона при первичном гипогонадизме, либо повышения продукции ГСПГ, что бывает при гипертиреозе или некоторых заболеваниях печени (например, при алкогольном циррозе). Снижение действия андрогенов у пациентов с синдромом нечувствительности к андрогенам приводит к беспрепятственному воздействию на ткань молочной железы только эстрогенов. Короткая или продолжительная стимуляция клеток Лейдига экзогенными гонадотропинами влияет на стероидогенез и приводит к относительному избытку эстрогенов и их метаболитов по сравнению с тестостероном. Возможно, в основе гинекомастии, наблюдающейся при гипергонадотропных состояниях, таких как синдром Кляйнфельтера или повреждение клеток Лейдига у взрослых, лежит именно этот механизм. Подобный механизм может запускаться и в пубертате, когда повышение гонадотропинов может привести к дисбалансу андрогенов и эстрогенов. У пациентов с недостатком питания или системными заболеваниями гинекомастия может развиться на фоне восполнения дефицита питания или

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

на фоне лечения основного заболевания. Голодание и системные заболевания приводят к сопутствующему снижению секреции гонадотропинов, во время выздоровления содержание гонадотропинов повышается, стимулируются клетки Лейдига и повышается содержание эстрогенов относительно тестостерона.

Избыточная стимуляция клеток Лейдига отмечается при чХГ-продуцирующих трофобластических или нетрофобластических опухолях яичка. Кроме того, в части опухолей происходит аномальный синтез эстрадиола из предшественников. Феминизирующие опухоли коры надпочечников и неоплазмы из клеток Лейдига напрямую секретируют избыточное количество эстрогенов. Механизмы, посредством которых развивается гинекомастия при пролактин-секретирующих опухолях гипофиза или при функциональной гиперпролактинемии, остаются неясными. Под влиянием повышенного содержания пролактина снижается продукция тестостерона и его периферическое действие, что приводит к избытку эстрогенов, которые воздействуют на молочную железу без уравновешивающего действия андрогенов.

Лекарственные препараты могут снижать продукцию тестостерона (например, спиронолактоны), препятствовать периферическому действию андрогенов (спиронолактоны) или взаимодействовать с эстрогеновыми рецепторами ткани молочной железы (спиронолактоны, фитоэстрогены в марихуане).

Что касается пациентов с идиопатической и наследственной гинекомастией — есть предположение, что ткань молочной железы имеет повышенную чувствительность к нормальным циркулирующим концентрациям эстрогенов или осуществляется избыточный синтез эстрогенов из их предшественников.

Патология

При гинекомастии различают три варианта гистологических изменений. При паренхиматозной трансформации отмечается разрастание молочных протоков, пролиферация протокового эпителия, перидуктальный отек и клеточная строма из фибробластов. При фиброзном типе трансформации наблюдается расширение протоков без пролиферации протокового эпителия, отсутствует перидуктальный отек и имеется разрастание фиброзной стромы. При промежуточном варианте имеются признаки обоих типов изменений.

Хотя есть точка зрения, что различные причины гинекомастии приводят к тому или иному виду изменений ткани молочной железы, главным и наиболее важным фактором является продолжительность гинекомастии. При продолжительности гинекомастии до 4 мес. у 75% пациентов наблюдается паренхиматозный тип изменений молочной железы, при продолжительности более 1 года — у 90% мужчин имеется фиброзный тип гистологической картины, и от 4 мес. до 1 года — у 60% пациентов отмечается промежуточный вариант.

Клинические особенности

А. Симптомы и признаки

Основной жалобой является одностороннее или двустороннее концентрическое увеличение ткани грудной железы. Объективное уплотнение в этой области отмечается у 40% пациентов, и каждый четвертый предъявляет жалобы на боли в грудной железе или соске. В 4% случаев отмечается втягивание соска. При гистологическом исследовании практически всегда выявляются изменения обеих грудных желез, хотя внешне это может выглядеть как изменения с одной стороны. Пациенты часто отмечают чувствительность и болезненность с одной стороны, несмотря на очевидную двустороннюю гинекомастию. Ощущение дискомфорта в грудной железе или соске обычно длится не более 1 года. Хроническая гинекомастия обычно протекает бессимптомно и воспринимается только как косметический дефект.

Могут обращать на себя внимание симптомы и проявления основного заболевания, ставшего причиной гинекомастии. Гинекомастия может быть первым проявлением чХГ-продуцирующих тестикулярных опухолей, поэтому тщательное обследование яичек является обязательным для пациентов с гинекомастией. При подозрении на опухоль можно отметить увеличение, асимметрию или уплотнение яичка.

Б. Лабораторные особенности

Если исключены пубертатная и медикаментозно-индуцированная гинекомастия, необходимо проведение биохимических тестов для уточнения функции печени и почек. Если эти показатели нормальные — исследуются сывороточные концентрации чХГ, ЛГ, тестостерона и эстрадиола. Интерпретация результатов этих анализов представлена на рис. 13.8.

Таблица 13.6. Причины гинекомастии

Физиологические	*Препараты, воздействующие на ЦНС*
Неонатальный период	Диазепам
Пубертат	Галоперидол
Инволюция	Фенотиазины
Медикаментозно-индуцированные	Трициклические антидепрессанты
Гормоны	*Наркотические вещества*
Андрогены и анаболические стероиды	Алкоголь
Хорионический гонадотропин	Амфетамины
Эстрогены и агонисты эстрогенов	Героин
Гормон роста	Марихуана
Антиандрогены или ингибиторы синтеза андрогенов	*Другие*
Ципротерон	Высокоактивная антиретровирусная терапия
Флутамид	Фенитоин
Антибиотики	Пеницилламин
Изониазид	**Эндокринные**
Кетоконазол	Первичный гипогонадизм с повреждением клеток Лейдига
Метронидазол	Гиперпролактинемия
Противоязвенные препараты	Гипертиреоз
Цитетидин	Нарушения андрогеновых рецепторов
Омепрозол	Избыточная ароматазная активность
Ранитидин	**Системные заболевания**
Противораковая химиотерапия (особенно алкилированные агенты)	Цирроз печени
Сердечно-сосудистые препараты	Уремия
Амиодарон	Восполнение дефицита массы тела после голодания
Каптоприл	**Опухоли**
Дигитоксин	Опухоли яичка из герминальных клеток или клеток Лейдига
Эналаприл	Феминизирующая кортикостерома
Метилдопа	чХГ-секретирующие нетрофобластические опухоли
Нифедипин	**Идиопатические**
Резерпин	
Спиронолактон	
Верапамил	

Дифференциальный диагноз

Гинекомастию необходимо дифференцировать от липомы, нейрофибромы, карциномы молочной железы и ожирения. Грудные липомы, нейрофибромы и карциномы обычно односторонние, безболезненные, эксцентричные, в то время как при гинекомастии изменения начинаются в субальвеолярной области и локализуются концентрически. Отличить истинную гинекомастию от увеличения грудных желез при ожирении бывает трудно. Обследовать пациента необходимо в положении лежа на спине. Проводится тщательная пальпация кончиками пальцев области вокруг соска. При гинекомастии определяется концентрическое уплотнение, в то время как при ожирении железистая ткань не пальпируется. Выполнение исследования может облегчить намыливание грудной клетки.

Осложнения

Осложнений обычно нет, кроме возможного психологического дискомфорта из-за косметического дефекта. У пациентов с гинекомастией имеется небольшое повышение риска развития карциномы молочной железы.

Лечение

А. Медикаментозное

Если возможно, необходимо проводить лечение основного заболевания или прекратить прием соответствующих медикаментозных препаратов. У ряда пациентов для уменьшения болевых ощущений и регресса гинекомастии эффективным оказывается применение антиэстрогенов или селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов, таких как

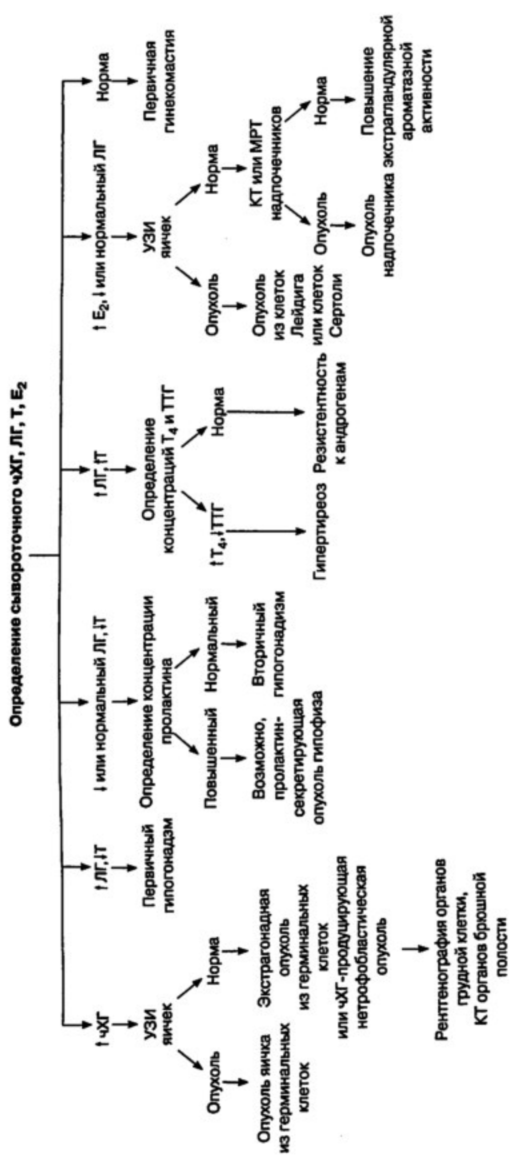


Рис. 13.8. Диагностический алгоритм выявления эндокринных причин гинекомастии. (чХГ — человеческий хорионический гонадотропин; ЛГ — лютеинизирующий гормон; Т — тестостерон; E_2 — эстрадиол; T_4 — тироксин; ТТГ — тиреотропный гормон) (Перепечатано с разрешения из *Braunstein G.D.:* Gynekomastia. N Engl J Med. 1993; 328: 490.)

тамоксифен или ралоксифен. Тем не менее пока неясно, насколько эффективны эти препараты у большинства пациентов. Предпринимаются попытки применять ингибиторы ароматазы, однако эти препараты менее эффективны по сравнению с тамоксифеном. Тамоксифен можно применять и для профилактики развития гинекомастии у пациентов, которые начинают получать лечение антиандрогенами по поводу рака простаты.

Б. Хирургическое

Для косметической коррекции у любого пациента с длительно существующей гинекомастией и фиброзной стадией изменений молочной железы можно рассматривать вопрос о проведении редукционной маммопластики.

В. Радиологическое

Низкодозированную радиотерапию (900 Гр или менее) можно проводить пациентам с раком простаты перед началом лечения эстрогенами. Это может предотвратить или уменьшить развитие гинекомастии в ходе подобного лечения. В остальных случаях гинекомастии облучение не применяется.

Наблюдение и прогноз

Пубертатная гинекомастия обычно спонтанно регрессирует в течение 1–2 лет. При медикаментозно-индуцированной гинекомастии наблюдается полная или почти полная регрессия изменений молочных желез, если прием препарата был прекращен в ранней паренхиматозной стадии. Если гинекомастия достигла фиброзной стадии развития, спонтанный регресс не наблюдается.

ОПУХОЛИ ЯИЧКА

Опухоли яичка составляют 1–2% от всех опухолей, встречающихся у мужчин, и 4–10% от всех опухолей урогенитального тракта. Они занимают второе место по частоте распространенности среди наиболее распространенных злокачественных опухолей у мужчин в возрасте от 20 до 34 лет. Распространенность составляет 2–3 случая на 100 000 мужчин в США и 4–6 случаев на 100 000 мужчин в Дании. Распространенность опухолей среди лиц европеоидной расы выше, чем среди лиц других рас. Среди опухолей яичка 95% составляют герминогенные опухоли, и 5% приходится на стромальные опухоли или новообразования из клеток Лейдига.

Этиология и патофизиология

Причины опухолей яичка неизвестны. К предполагающим факторам относят неопущение яичка и дисгенез. Примерно 4–12% опухолей обнаруживают у лиц с крипторхизмом, и неопущенное яичко имеет риск развития злокачественных опухолей в 20–30 раз выше по сравнению с нормально опущенным яичком. С другой стороны, почти 20% тестикулярных опухолей, ассоциированных с крипторхизмом, обнаруживаются в другом, опущенном в мошонку яичке. Возможно, этиологическим фактом развития опухоли в таких случаях становится тестикулярный дисгенез. Хотя травма считается одним из факторов развития опухолей яичка, достаточно убедительных причинно-следственных связей установлено не было. Скорее, травма заставляет обратить внимание на состояние яичка и помогает обнаружить присутствие опухоли. Наследственная предрасположенность прослеживается у 1–2% пациентов. Повышение риска развития тестикулярных опухолей отмечено у пациентов с синдромами Дауна и Кляйнфельтера, а также при пренатальном лечении эстрогенами.

Для пациентов с раком яичка нехарактерна двусторонняя гинекомастия. Обычно она ассоциирована с продукцией чХГ трофобластическими элементами опухоли. чХГ воздействует на клетки Лейдига и стимулирует продукцию эстрогенов, избыточную относительно продукции тестостерона, что приводит к нарушению баланса «эстрогены/андроген» и развитию гинекомастии. Кроме того, трофобластическая ткань в некоторых видах опухолей может превращать предшественники эстрогенов в эстрогены.

Патология

А. Опухоли из герминальных клеток

Из всех герминогенных опухолей в 33–50% случаев наблюдаются семиномы. Они состоят из круглых крупных клеток с большим количеством цитоплазмы, значительным ядром и крупными ядрышками. Клетки соединены в тяжи и скопления, располагающиеся в тонкой сети стромальной соединительной ткани. Опухоли из эмбриональных клеток составляют 20–33% герминогенных опухолей. Эти опухоли включают в себя новообразования различного гистологического строения из кубовидных плеоморфических клеток. Одной из распространенных опухолей этой группы является

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

опухоль эндодермального синуса (опухоль желточного мешка) — герминогенная опухоль, наиболее часто встречающаяся у мальчиков. При помощи иммуногистохимических методик в эмбриональных клетках обнаруживается альфа-фетопротеин. Примерно 10% герминогенных опухолей составляют тератомы, которые состоят из высокодифференцированных клеток трех герминогенных слоев. Если один из тератоидных элементов или более являются злокачественными или имеется смешанное с эмбриональными клетками строение, применяют термин «тератокарцинома». Эти опухоли составляют от 1/10 до 1/3 герминогенных опухолей. Хориокарцинома является наиболее редкой герминогенной опухолью (2%) и состоит из скоплений крупных полиморфных синцитиотрофобластных клеток с множественными ядрами. Чистые хориокарциномы встречаются крайне редко, однако многие опухоли яичка содержат единичные трофобластические гигантские клетки. Иммуногистохимические исследования этих опухолевых клеток свидетельствуют о том, что они являются источником чХГ.

Б. Опухоли из клеток Лейдига

Опухоли из клеток Лейдига (интерстициальных клеток) встречаются нечасто. В большинстве случаев эти новообразования являются доброкачественными и состоят из слоев овальных или полигональных клеток, составляющих дольки, разделенные тонкими листками соединительной ткани. Злокачественные опухоли из клеток Лейдига диссеменируют как по лимфатическим, так и по венозным сосудам, самые ранние метастазы обнаруживаются в регионарных лимфоузлах, в дальнейшем метастазы появляются в печени, легких и костях.

Клинические особенности

А. Симптомы и признаки

1. Герминогенные опухоли. Тестикулярные опухоли обнаруживаются как безболезненное увеличение яичка и сопровождаются ощущением распирания или тяжести в мошонке. Примерно 80% пациентов предъявляют жалобы на наличие опухоли яичка или его увеличение, в то время как только 25% пациентов жалуются на боль или повышенную чувствительность в области яичка. Примерно 6–25% пациентов указывают на травму в анамнезе, которая привлекла их внимание к объемному образованию яичка. Гинекомастия может изначально присутствовать у 2–4% мужчин, в дальнейшем развиваться еще у 10%. Симптомы, указывающие на наличие отдаленных метастазов, такие как боли в спине, боли в костях, боли в животе, увеличение паховых лимфоузлов, неврологическая дисфункция присутствуют у 5–10% больных.

При осмотре выявляется опухоль яичка или его диффузное увеличение. У 5–10% больных опухоль может сопровождаться гидроцеле. При отдаленных метастазах может обнаруживаться увеличение надключичных и ретроперитонеальных лимфоузлов.

2. Опухоли из клеток Лейдига. У детей наличие опухоли из клеток Лейдига может проявляться преждевременным половым развитием, с быстрым линейным ростом и развитием вторичных половых признаков. У взрослых признаком этой опухоли обычно является увеличение яичка и, в некоторых случаях, гинекомастия. У пациентов с этим видом опухоли может быть снижение либидо.

Б. Лабораторные особенности

1. Герминогенные опухоли. У каждого пациента с новообразованием яичка необходимо определять опухолевые маркеры чХГ и альфа-фетопротеин. чХГ обнаруживается у 5–10% мужчин с семиномами, примерно у половины пациентов с тератокарциномами или карциномами из эмбриональных клеток, и у всех больных с хориокарциномами. чХГ нужно определять по концентрации бета-субъединицы или другими высокочувствительными иммунными методами. Повышенные концентрации альфа-фетопротеина обнаруживаются в крови почти 70% пациентов с несеминомными опухолями герминогенного происхождения. Среди пациентов с несеминомами оба маркера повышены у 50% мужчин, а один из этих маркеров — у 85%. Эти показатели могут быть также использованы для мониторинга эффективности лечения.

2. Опухоли из клеток Лейдига. Повышены концентрации ДГЭА-С в крови и 17-кетостероидов в моче. Могут быть повышены концентрации эстрогенов как в крови, так и в моче. Концентрации тестостерона находятся в пределах физиологических значений или имеется тенденция к снижению.

В. Визуализация

При визуализации опухолей небольших размеров применяется ультрасонография. В зависимости от вида опухоли и ее клинических проявлений может потребоваться исключение отдаленных метастазов, для чего проводят КТ органов грудной клетки и брюшной полости или другие радиологические исследования.

Дифференциальный диагноз

Опухоли яичка могут быть ошибочно приняты за эпидидимит или эпидидимо-орхит. В воспалительную реакцию при эпидидимите вовлекается и семенной канатик. Поэтому при пальпации в острой стадии заболевания уплотнены и чувствительны при осмотре как семенной канатик, так и эпидидимис. В дифференциальной диагностике опухоли и эпидидимита также помогают пиурия и лихорадка. Так как гидроцеле часто сопутствует опухоли яичка, яичко должно быть тщательно повторно осмотрено после аспирации гидроцеле.

К другим состояниям, которые могут быть приняты за опухоль яичка, относятся паховая грыжа, гематоцеле, гематома, перекрут, сперматоцеле, варикоцеле, (редко) саркоидоз, туберкулез и сифилитическая гумма. Ультразвуковое исследование помогает отличить опухоль яичка от экстратестикулярных заболеваний, таких как острый или хронический эпидидимит, сперматоцеле или гидроцеле.

У пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечника доброкачественные опухоли из клеток Лейдига следует отличать от эктопических вторичных опухолей надпочечника. Эктопическая ткань надпочечника может обнаруживаться в области яичек, так как яички и надпочечники происходят из одного зародышевого источника. Эта эктопическая ткань может увеличиваться под влиянием АКТГ у больных с ВДКН или болезнью Кушинга. Эктопические опухоли надпочечников обычно бывают двусторонними, в то время как опухоль из клеток Лейдига обычно односторонняя. При обоих заболеваниях могут обнаруживаться повышенные концентрации 17-кетостероидов в моче и ДГЭА-С в крови, а также повышенные концентрации эстрогенов в крови и моче. Тем не менее после введения дексаметазона у больных с врожденной дисфункцией коры надпочечников и болезнью Кушинга отмечается уменьшение концентраций 17-кетостероидов, ДГЭА-С и эстрогенов, равно как и уменьшение размеров новообразования.

Лечение

А. Опухоли из герминальных клеток

Семиномы достаточно радиочувствительны, и поэтому обычно после орхиэктомии проводят конвекционное облучение пахово-подвздошных и парааортальных лимфоузлов в дозе 20–40 Гр. Если выявляется поражение лимфоузлов выше диафрагмы, дополнительно проводится облучение всей брюшной полости и — профилактически — облучение медиастинальных и надключичных лимфоузлов. При широко распространенном метастазировании применяют комбинацию радиотерапии и химиотерапии, особенно алкилированными препаратами.

При несеминомных опухолях проводят орхиэктомию, удаление ретроперитонеальных лимфоузлов и, если необходимо, радиотерапию или химиотерапию (или и то, и другое). Хотя есть опыт применения многих медикаментозных препаратов, в настоящее время наиболее предпочтительным считается применение комбинации этопозида, блеомицина и цисплатина. На фоне лечения этими препаратами у пациентов отслеживают концентрации чХГ и альфа-фетопротеина.

Б. Опухоли из клеток Лейдига

При доброкачественных опухолях из клеток Лейдига выполняют одностороннюю орхиэктомию. При злокачественных опухолях объективная ремиссия наблюдается после лечения митотаном.

Наблюдение и прогноз

А. Опухоли из герминальных клеток

У пациентов с семиномами без отдаленных метастазов выживаемость через 5 лет составляет 98–100%. При поражении лимфоузлов ниже диафрагмы также прогноз благоприятный, выживаемость через 5 лет 80–85%. При распространенном варианте заболевания — при поражении лимфоузлов выше диафрагмы или при диссеминированном поражении — выживаемость через 5 лет не более 18%.

Выживаемость пациентов с несеминомными герминогенными опухолями при активном хирургическом лечении и комбинированной химиотерапии варьирует по данным разных авторов от 20 до 60–90%.

Б. Опухоли из клеток Лейдига

Удаление доброкачественной опухоли приводит к регрессии феминизации у взрослых или прекращению преждевременного полового развития у детей. При злокачественных опухолях прогноз неблагоприятный, большинство пациентов проживают не более 2 лет после установления диагноза.

ЛИТЕРАТУРА

Физиология

Amory JK, Bremner WJ: Regulation of testicular function in men: implications for male hormonal contraceptive development. J Steroid Biochem Mol Biol 2003;85:357. [PMID: 12943722]

Roy AK et al: Androgen receptor: structural domains and functional dynamics after ligand-receptor interaction. Ann NY Acad Sci 2001;949:44. [PMID: 11795379]

Андрогенотерапия

Rhoden EL, Morgentaler A: Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. N Engl J Med 2004;350:482. [PMID: 14749457]

Гипогонадизм

Ahmed SF, Hughes IA: The genetics of male undermasculinization. Clin Endocrinol 2002;56:1. [PMID: 11849240]

Allan CA, McLachlan RI: Age-related changes in testosterone and the role of replacement therapy in older men. Clin Endocrinol 2004;60:653. [PMID: 15163327]

Barthold JS, Gonzalez R: The epidemiology of congenital cryptorchidism, testicular ascent and orchiopexy. J Urol 2003;170:2396. [PMID: 14634436]

Kucherlapati RS, Jeffery S, Patton MA, Gelb BD: PTPN11 mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, genotypephenotype correlation, and phenotypic heterogeneity. Am J Hum Genet 2002;70:1555. [PMID: 11992261]

Lam WWM, Tam PKH, Ai VHG, Chan KL, Chan FL, Leong L: Using gadolinium-infusion MR venography to show the impalpable testis in pediatric patients. AJR 2001;176:1221. [PMID: 11312185]

Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E: Klinefelter's syndrome. Lancet 2004;364:273. [PMID: 15262106]

Lee MM et al: Measurements of serum müllerian inhibiting substance in the evaluation of children with nonpalpable gonads. N Engl J Med 1997;336:1480. [PMID: 9154766]

Ranum LPW, Day JW: Myotonic dystrophy: RNA pathogenesis comes into focus. Am J Hum Genet 2004;74:793. [PMID: 15065017]

Tartaglia M et al: PTPN11 mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, genotype-phenotype correlation, and phenotypic heterogeneity. Am J Hum Genet 2002;70:1555. [PMID: 11992261]

Бесплодие

Huynh T, Mollard R, Trounson A: Selected genetic factors associated with male infertility. Hum Reprod Update 2002;8:183. [PMID: 12099633]

Khorram O et al: Reproductive technologies for male infertility. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:2373. [PMID: 11397826]

Sharlip ID et al: Best practice policies for male infertility. Fert Steril 2002;77:873. [PMID: 12009338] (Also available at http://shop.auanet.org/timssnet/products/best_practice/index.cfm; and at http://www.asrm.org/Media/Practice/practice.html.)

Эректильная дисфункция

Heaton JPW, Morales A: Endocrine causes of impotence (nondiabetes). Urol Clin North Am 2003;30:73. [PMID: 12580559]

Seftel AD, Mohammed MA, Althof SE: Erectile dysfunction: etiology, evaluation, and treatment options. Med Clin North Am 2004;88:387. [PMID: 15049584]

Гинекомастия

Braunstein GD: Aromatase and gynecomastia. Endocr Relat Cancer 1999;6:315. [PMID: 10731125]

Gruntmanis U, Braunstein GD: Treatment of gynecomastia. Curr Opin Invest Drugs 2001;2:643. [PMID: 11569940]

Рак яичка

Dearnaley DP, Huddart RA, Horwich A: Managing testicular cancer. BMJ 2001;322:1583. [PMID: 11431302]

Женская репродуктивная эндокринология и бесплодие 14

Митчел Розен (Mitchell P. Rosen), Марсель Чедарс (Marcelle I. Cedars)

Сокращения

АКТГ адренокортикотропный гормон
АМГ антимюллеров гормон
ВЗМТ воспалительные заболевания органов малого таза
ВМИ внутриматочная инсеминация
ВМС внутриматочная спираль
ВРТ вспомогательные репродуктивные технологии
ВЭРФ васкулярный эндотелиальный ростовой фактор
ГГО гипоталамо-гипофизарно-яичниковая (ось)
ГнРГ гонадотропин-рилизинг гормон
ГР гормон роста
ГСД гидроксистероид-дегидрогеназа
ГСПГ глобулин, связывающий половые стероиды
ГЭР гладкий эндоплазматический ретикулум
ДГТ дигидротестостерон
ДГЭА дегидроэпиандростерон
ДГЭА-С дегидроэпиандростерон-сульфат
ИЗЖ (WHI) Инициатива во имя здоровья женщин *(название многоцентрового исследования)*
ИРФ инсулиноподобный ростовой фактор
ИРФСБ инсулиноподобный ростовой фактор связывающий белок
ИСО ингибитор созревания ооцитов
ЗГТ заместительная гормональная терапия
ЗЭТ заместительная эстрогенная терапия
КМБ костный морфогенный белок
ККЭ конъюгированные конские эстрогены
КРГ кортикотропин-рилизинг гормон
КТ компьютерная томография
ЛВП липопротеины высокой плотности
ЛНП липопротеины низкой плотности
ЛГ лютеинизирующий гормон
МБГ медиальный базальный гипоталамус
ММП матричная металлопротеиназа
МПА медроксипрогестерона ацетат
МПК минеральная плотность кости
МРТ магнитно-резонансная томография
НИЗ-НИРРЧ Национальный институт здоровья – Национальный институт ребенка и развития человека
ОР относительный риск
ПГ простагландины
ПНЯ преждевременная недостаточность яичников
ПРЛ пролактин
РДФ ростовой дифференцирующий фактор
СМЭР селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов
СНА синдром нечувствительности к андрогенам
СПКЯ синдром поликистозных яичников
СЭФР сосудистый эндотелиальный фактор роста
ТРГ тиреотропин-рилизинг гормон (тиреотропин)
ТРФ трансформирующий ростовой фактор
ТТГ тиреотропный гормон
УМК уровень метаболического клиренса
УП уровень продукции
УС уровень секреции
ФНО фактор некроза опухолей
ФС факторы стероидогенеза
ФСГ фолликулостимулирующий гормон
цАМФ циклический аденозин монофосфат
чХГ человеческий хорионический гонадотропин
ЭКО экстракорпоральное оплодотворение
ЭРФ эпидермальный ростовой фактор
FDA американский комитет по одобрению продуктов и лекарственных препаратов
SRY пол-детерминирующий регион Y-хромосомы
StAR стероидогенный острый регуляторный пептид

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

ЭМБРИОЛОГИЯ И АНАТОМИЯ

До сих пор не выделен ген, отвечающий за формирование яичников из недифференцированных гонад. Известно только, что при отсутствии Y-гена (SRY) из гонад формируются яичники. (Более подробно этот вопрос обсуждается в главе 15.) Первичные эмбриональные клетки, из которых развиваются ооциты или сперматогонии вначале располагаются в гипобласте желточного мешка (на 3–4-й неделях гестации). После созревания они мигрируют и пролиферируют через дорсальную брыжейку в половой тяж, который находится латеральнее дорсальной брыжейки пищеварительной трубки и медиальнее мезонефроса (рис. 14.1). Исследования, проведенные на мышах, позволяют предположить, что процессы пролиферации и перемещения к гонадам зависят от нескольких генов, включая такие, как *Steel* (стволовой клеточный фактор, лиганд и рецептор), β_1-интегрин, *pog* (пролиферация эмбриональных клеток) и множество цитокинов. Нарушение процессов развития и миграции примордиальных эмбриональных клеток приводит к отсутствию развития яичников. В отличие от этого, предполагается, что развитие мужских гонад в функционирующие яички может продолжаться несмотря на отсутствие эмбиональных клеток.

Эмбриональные клетки, достигшие полового тяжа (6 недель беременности), продолжают пролиферировать и называются оогонии (премейотические эмбриональные клетки). На 10–12-й неделях гестации некоторые оогонии покидают митотический пул и переходят к мейозу, где и застывают в профазе. Эти замершие эмбриональные клетки называются первичные ооциты. На 16-й неделе гестации происходит первая идентификация ооцитов, они приобретают отличительные особенности для половой дифференцировки в яичниках. Приблизительно на 20-й неделе в яичниках находится максимальное количество эмбриональных клеток — 6–7 млн. (две трети из них составляют первичные ооциты и одну треть — оогонии). В течение второй половины гестационного периода количество митозов значительно снижается и увеличивается число оогониальных и фолликулярных атрезий. Оогонии, которые не трансформировались в ооциты, подвергаются атрезии еще до рождения плода. Это приводит к уменьшению количества эмбриональных клеток до 1–2 млн. к моменту рождения. После рождения не происходит ни одного митоза эмбриональных клеток, в то время как процесс атрезии продолжается. В результате к пубертату в организме девочки остается лишь 300 000–400 000 эмбриональных клеток.

Яичник состоит из наружного коркового и внутреннего мозгового слоев. Эмбриональные клетки располагаются в пределах коркового слоя. Вдоль наружной поверхности коры расположен слой герминального эпителия. Этот клеточный слой состоит из кубоидных клеток, остающихся на базальной мембране и формирующих общий слой с брюшиной. Несмотря на то что этот слой клеток называется герминальным, собственно герминальных клеток он не содержит. Во время эмбрионального развития эпителиальные клетки пролиферируют и переходят в нижележащие ткани яичника, образуя

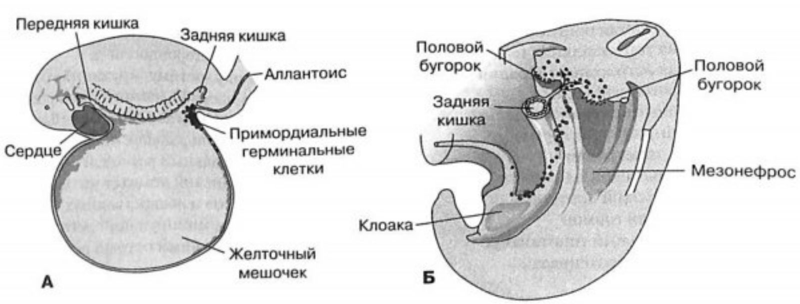


Рис. 14.1. ***А:*** Схематическое изображение 3-недельного эмбриона, показаны примордиальные герминальные клетки в стенке желточного мешочка, расположенные близко к месту прикрепления аллантоиса. ***Б:*** Схематическое изображение пути миграции примордиальных клеток вдоль стенки задней кишки и дорзального мезентерия к половому бугорку. (Перепечатано с разрешения из *Langman J., Sadler T.W.:* Langman's Medical Embriology, 8th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2000.)

кортикальные тяжи. В то же время эмбриональные клетки мигрируют из желточного мешка, а стромальные клетки яичников (гранулеза и интерстициальные клетки) попадают в гонады из трубочек мезонефрона. **Примордиальные фолликулы** формируются в кортикальных тяжах. Они состоят из первичного ооцита, окруженного одним слоем клеток гранулезы с их базальной мембраной. Не окруженный клетками гранулезы ооцит исчезает, возможно, вследствие апоптоза. Окончательная популяция фолликулов представлена пулом половых клеток, которые совершенно готовы вступить в фолликулярный цикл.

В период эмбрионального развития гонада удерживается на месте с помощью поддерживающей связки у верхнего полюса и губернакулюмом — у нижнего полюса. Окончательное расположение гонад зависит от продукции гормонов. В присутствии тестостерона губернакулюм растет, в то время как поддерживающая связка редуцируется. При отсутствии тестостерона поддерживающая связка остается, в то время как губернакулюм уменьшается. Этот процесс обеспечивает нахождение гонад (яичников) в малом тазу.

Остальные женские внутренние репродуктивные органы формируются из парамезонефрального (мюллерова) протока. В условиях отсутствия антимюллерова гормона парамезонефральная система развивается в маточные (фаллопиевы) трубы, матку, шейку матки и верхнюю треть влагалища. В отличие от развития вольфова протока, дифференцировка женского репродуктивного тракта не зависит от продукции гормонов (подробности см. главу 15). Зачатки мюллерова протока формируются латерально от вольфова протока и гонадного гребешка, после 37-го дня гестации (рис. 14.2). Эти зачатки удлиняются и направляются медиально к вольфову протоку на 8-й неделе гестационного периода. На 10-й неделе парные мюллеровы протоки расположены по срединной линии и впадают в мюллеров бугорок (урогенитальный синус). Через следующие 2 недели вольфов проток подвергается дегенерации, и происходит канализация парного мюллерова протока. Разделяющая перегородка резорбируется между 12-й и 16-й неделями гестации и образуется единая маточная полость. Из самых верхних отделов мюллерова протока формируются маточные трубы. Влагалище формируется из вагинальной пластины. Шейка и верхняя часть влагалища образуются из нижних отделов мюллерова протока, в то время как остальные две трети влагалища образуются из урогенитального синуса.

Матка состоит из эндометрия (внутренний слой), миометрия и серозной оболочки. Матка взрослой женщины представляет собой полый орган грушевидной формы. Шеечная часть примерно на 2 см опускается во влагалище, в то время как остальная часть тела матки примерно на 6 см

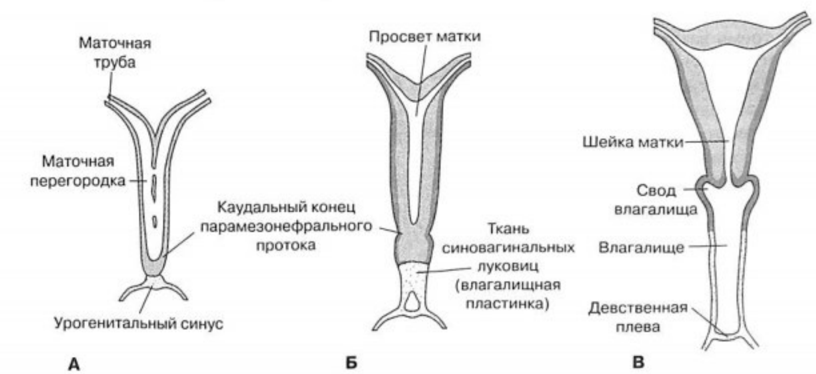


Рис. 14.2. Схематическое изображение формирования матки и влагалища. ***А:*** В сроке 9 недель внутриутробного развития. Происходит исчезновение маточной перегородки. ***Б:*** К концу третьего месяца внутриутробного развития. Формируются синовагинальные луковицы. ***В:*** К рождению. Верхняя часть влагалища и его свод формируются из парамезонефральной ткани и нижняя часть влагалища — из синовагинальных луковиц. (Перепечатано с разрешения из *Langman J., Sadler T.W.:* Langman's Medical Embriology, 8th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2000.)

выступает в брюшную полость. Вес нормальной матки взрослой женщины составляет приблизительно 40–80 г.

Матка находится в полости малого таза и прикрепляется к тазовому дну. В 70–80% случаев матка находится в состоянии антефлексио (шеечно-маточный угол) и антеверзио (шеечно-влагалищный угол). Таким образом, у женщины в положении стоя матка находится в горизонтальном положении и лежит на верхушке мочевого пузыря. Анатомическое положение матки поддерживается при помощи нескольких парных связок, которые представляют из себя утолщение брюшины, основной является связка Макенродта. Она начинается от латерального края шейки матки и прикрепляется к латеральной стенке таза. Остальные связки: маточно-сакральная, круглая и широкая — играют меньшую роль в поддерживании матки.

Маточная артерия берет начало в передней части внутренней подвздошной артерии (гипогастральная), входит в широкую связку и питает матку. Маточная артерия делится на две нисходящие ветви и на восходящую ветвь, которые известны как вагинальная и аркуатная артерии соответственно. Аркуатные артерии анастомозируют друг с другом и образуют сосудистую сеть вокруг матки. Радиальные артериальные ветви отделяются от аркуатной сети, проникают сквозь стенку матки и питают миометрий. Меньшие базальные ветви и спиральные артерии кровоснабжают эндометрий.

Яичники расположены в малом тазу и прикрепляются тремя взаимосвязанными связками. Яичник взрослой женщины достигает размеров 2,5–5×2,5×1 см и веса 3–8 г. Расположение яичников очень вариабельно, однако у нерожавшей женщины они чаще всего локализуются между мочеточниками и подвздошными венами. Поддерживающая (инфундибуло-тазовая) связка начинается от верхнего полюса яичника и прикрепляется к границе входа в малый таз. Эта связка удерживает яичник в малом тазу, в ней также проходит сосудисто-нервный пучок яичника. Маточно-яичниковая связка начинается от нижнего полюса яичника и прикрепляется к матке. Мезоовариум состоит из передней части яичника и заднего листка широкой связки матки. Сосуд, кровоснабжающий яичник, начинается из брюшного отдела аорты, проходит через поддерживающую связку и входит в мезоовариум, где формируется анастомозная сеть с ветвями маточной артерии. Яичниковая артерия проходит через ворота яичника и делится на спиральные артерии, которые проходят в мозговое вещество яичника и распространяются до коры. Остальные ветви из сосудистой сети мезоовариума кровоснабжают маточные трубы.

СТЕРОИДОГЕНЕЗ В ЯИЧНИКАХ

Яичники являются не только источником эмбриональных клеток, в них также происходит синтез и секреция гормонов, необходимых для развития вторичных половых признаков и осуществления репродуктивной функции. В следующем разделе будет кратко изложен биосинтез гормонов яичников (см. также рис. 10.4, 13.2, 15.14).

Основным источников гормонов яичников является созревающий фолликул. Основными составляющими фолликула являются клетки теки, клетки гранулезы и первичный ооцит. Клетки теки синтезируют андрогены, а клетки гранулезы — эстрогены. Другие стромальные клетки, ответственные за синтез андрогенов, могут быть разделены на две популяции: вторичные интерстициальные клетки и клетки ворот. Это основные клеточные элементы, участвующие в процессе биосинтеза гормонов в период менопаузы.

Предшественником яичниковых гормонов является холестерин. Стероидогенные клетки берут холестериновый субстрат из трех источников. Основными являются липопротеины низкой плотности, находящиеся в плазме. Другим, менее значительным источником, является синтез холестерина de novo из кислот, а также высвобождение из липидных капель (эстерифицированный холестерин). Стимуляция клеток яичников тропными гормонами, такими как фолликулостимулирующий (ФСГ) и лютеинизирующий (ЛГ) гормоны, приводит к активации захвата холестерина путем увеличения количества рецепторов к ЛПНП на поверхности клеток. ЛПНП поступает внутрь лизосом и там расщепляется. Свободный холестерин, высвободившийся из лизосомы, направляется к митохондрии с помощью неизвестного механизма, возможно, при помощи микрофиламентов и микротрубочек. Затем холестерин поступает внутрь митохондрии при помощи стероидогенного острого регуляторного пептида (StaR). На этом этапе стероидогенеза StaR является лимитирующим регулятором поступления субстрата для гормонального синтеза.

Таким образом, быстрая регуляция стероидогенеза происходит из-за изменения поступления холестерина в митохондрии, в то время как длительный контроль зависит от экспрессии генов. Большинство генов, участвующих в стероидогенезе, содержат хотя бы один фактор стероидогенеза-1 (ФС-1) — ответный элемент в гене-промоторе. Эти элементы являются крайне важными для регуляции генов стероидогенеза, а также для развития надпочечников, яичников и яичек. Важность присутствия ФС-1 для стероидогенеза была ярко продемонстрирована в экспериментах на мышах: у knockout мышей с отсутствием этого транскрипционного фактора имеется надпочечниковая и гонадная недостаточность. Хотя ФС-1 является необходимым, в специфическую экспрессию каждого гена могут вовлекаться другие различные транскрипционные факторы, которые работают независимо или совместно с ФС-1.

Определяющей фазой стероидогенеза является вовлечение холестерина в процесс гормонального синтеза путем отщепления боковой цепи при помощи фермента P450scc (рис. 14.3). Посредством этой реакции холестерин превращается в прегненолон — предшественник стероидных гормонов, который находится в митохондриях. Прегненолон транспортируется из митохондрий, и дальнейший процесс синтеза половых стероидов происходит в эндоплазматическом ретикулуме.

После синтеза прегненолона определение полового гормона зависит от эндокринного органа и типа клеток. Например, основными источниками половых стероидов у женщин являются надпочечники, яичники и периферическая клетчатка. Специфичность синтезируемого гормона зависит от специфичности гена, экспрессируемого данным типом клеток.

В надпочечниках можно выделить три зоны: клубочковая, пучковая и сетчатая. Процесс синтеза во всех трех зонах начинается с одного и того же предшественника, однако конечный продукт везде разный. В клубочковой зоне в основном происходит синтез альдостерона, в то время как кортизол и андрогены в основном продуцируются в пучковой и сетчатой соответственно. Основной андроген, вырабатываемый надпочечниками, — дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-С). Различия в ферментной активности являются регулятором продукции гормонов. В пучковой

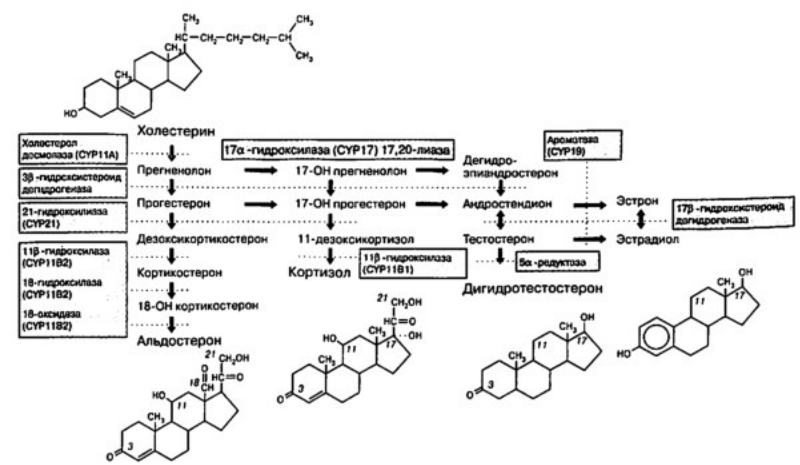


Рис. 14.3. Путь стероидного биосинтеза. Путь синтеза прогестерона, минералокортикоидов (альдостерона), глюкокортикоидов (кортизола), андрогенов (тестостерона и дигидротестостерона), и эстрогенов (эстрадиола) изображен слева направо. Ферменты, активизирующие каждое превращение, вписаны в прямоугольники. Названия ферментов, действующих в системе специфического цитохрома P450, CYP и соответствующий номер — указаны в круглых скобках. CYP B2 и CYP17 проявляют активность на разных стадиях стероидогенеза. Химические структуры холестерина, альдостерона, кортизола, дигидротестостерона и эстрадиола расположены рядом с соответствующими названиями. (Перепечатано с разрешения из *White P.C., Speiser P.W.*: Congenital adrenal hyperplasia due tj 21-hydroxylase deficiency. Endocr Rev. 2000; 21: 245.)

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

и сетчатой зонах нет достаточного количества 11β-гидроксилазы, необходимой для синтеза альдостерона (рис. 14.3, см. главы 10, 11). В клубочковой зоне не хватает 17-гидроксилазы и 17,20-лиазы CYP17, необходимых для продукции половых гормонов.

Клетки яичников продуцируют различные гормоны также в зависимости от разной ферментативной активности. В тека-интерстициальных и вторичных интерстициальных клетках имеется недостаток ароматазы, и поэтому в корковом слое яичника они являются источником андрогенов. С другой стороны, в клетках гранулезы отмечается недостаток CYP-17, в результате чего в них из андрогенов клеток теки происходит синтез эстрогенов (преимущественно эстрадиола) в пролиферативную фазу и прогестерона — в лютеиновую (см. ниже).

Жировая и кожная ткань вносят значительный вклад в концентрацию некоторых половых стероидов в плазме. В жировой ткани может скапливаться значительное количество половых стероидов вследствие их высокой жирорастворимости. В жировых клетках также экспрессируются гены, ответственные за метаболизм половых стероидов (например, ароматаза). Кожа поставляет в плазму крови тестостерон, утилизируя в качестве предшественников его синтеза ДГЭА-С и андростендион.

Основными циркулирующими андрогенами являются ДГЭА-С, андростендион и тестостерон. В репродуктивном периоде яичники продуцируют одну треть всего циркулирующего тестостерона. Остальные две трети поступают с периферии и синтезируются из яичниковых и надпочечниковых предшественников — в основном из андростендиона. Тестостерон может синтезироваться непосредственно в надпочечниках, однако основная роль надпочечников заключается в синтезе его предшественников. Таким образом, яичники ответственны за две трети циркулирующего тестостерона. В то время как у мужчин только 5% тестостерона получается путем конверсии андростендиона на периферии. Также установлено, что более 60% наиболее активного андрогена дигидротестостерона синтезируется в коже (5α-редуктаза тип 1 и 2) из андростендиона. ДГЭА-С является важнейшим андрогеном, синтезируемым надпочечниками. Надпочечники синтезируют более 95% циркулирующего ДГЭА-С. Относительная активность андрогенов представлена в табл. 14.1.

Эстрогены, циркулирующие в плазме, представлены эстроном, эстрона сульфатом, эстрадиолом и эстриолом (во время беременности). Более 95% циркулирующего эстрадиола продуцируется в яичниках. В отличие от эстрадиола, только 50% эстрона синтезируется в яичниках, в то время как остальная его часть конверсируется в периферических тканях. Основным предшественником эстрона является андростендион, который ароматизируется в жировой ткани, волосяных фолликулах и в печени. Эстрон также получается из эстрадиола с помощью активности 17β-гидроксилазы типа 2 или из сульфата эстрона (при помощи стероидной сульфатазы). Практически весь эстриол продуцируется плацентой во время беременности (см. главу 17).

Таблица 14.1. Относительная активность андрогенов

Стероид	Активность
Дигидротестостерон	300
Тестостерон	100
Андростендион	10
ДГЭА, ДГЭА-С	5

Перепечатано с разрешения из *Yen S.S.C.*...

Концентрация половых стероидов зависит от уровня секреции, уровня продукции и уровня метаболизма (табл. 14.2). Уровень секреции половых стероидов определяет уровень продукции гормонов. Метаболический уровень имеет обратную зависимость от сродства гормона к глобулину, связывающему половые стероиды и/или содержания альбумина. Перед экскрецией половые стероиды связываются с альбумином или ГСПГ для того, чтобы стать водорастворимыми. Основная часть тестостерона связывается с ГСПГ, остальная часть — с альбумином, в то время как только 1% («свободный» гормон) остается активным и способным к метаболизму. Остальные андрогены имеют сродство только к ГСПГ. Свободный тестостерон может превращаться в более активные андрогены, такие как ДГТ, или метаболизироваться через андростендион. Метаболиты андростендиона и ДГТ конъюгируют с сульфатом или глюкуронидом и выводятся с мочой. Основная часть эстрадиола также находится в связанном состоянии. У эстрадиола меньшее сродство к ГСПГ (38%) и большее к альбумину (60%), приблизительно 2% находится в несвязанном, активном, состоянии. Эстрадиол может связываться непосредственно (16α-гидроксилирование

Таблица 14.2. Уровень продукции (УП), уровень секреции (УС) и уровень метаболического клиренса (УМК) стероидов в плазме крови у женщин

Гормон	УМК гормона в периферической плазме (л/сут)	Фаза менструального цикла	Концентрации в плазме		УР циркулирующего гормона (мг/сут)	УС обоими яичниками (мг/сут)
			нмоль/л	мкг/дл		
Эстрадиол	1350	Ранняя фолликулиновая	0,2	0,006	0,081	0,07
		Поздняя фолликулиновая	1,2–2,6	0,033–0,070	0,445–0,945	0,4–0,8
		Средняя лютеиновая	0,7	0,020	0,270	0,25
Эстрон	2210	Ранняя фолликулиновая	0,18	0,005	0,110	0,08
		Поздняя фолликулиновая	0,5–1,1	0,015–0,030	0,331–0,662	0,25–0,50
		Средняя лютеиновая	0,4	0,011	0,243	0,16
Прогестерон	2200	Фолликулиновая	3,0	0,095	2,1	1,5
		Лютеиновая	36	1,13	25,0	24,0
20-α-гидрокси-прогестерон	2300	Фолликулиновая	1,5	0,05	1,1	0,8
		Лютеиновая	7,5	0,25	5,8	3,3
17-гидрокси-прогестерон	2000	Ранняя фолликулиновая	0,9	0,03	0,6	0–0,3
		Поздняя фолликулиновая	6,0	0,20	4,0	3–4
		Средняя лютеиновая	6,0	0,20	4,0	3–4
Андростендион	2010		5,6	0,159	3,2	0,8–1,6
Тестостерон	690		1,3	0,038	0,26	
ДГЭА	1640		17,0	0,490	8,0	0,3–3,0

или 2-гидроксилирование) или превращаться в эстрон. Оставшиеся эстрогены слабо связываются с протеинами. Прогестерон метаболизируется в множество промежуточных соединений, основным метаболитом является прегнандиол глюкуронид, выводящийся с мочой.

Многие клинические состояния являются причиной или следствием нарушений нормальной секреции половых стероидов, приводящих к нарушениям менструального цикла. Эта глава посвящена нормальной физиологии и затрагивает некоторые гормональные расстройства.

ФИЗИОЛОГИЯ ФОЛЛИКУЛОГЕНЕЗА И МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

Менструальный цикл регулируется сложным взаимодействием между гипоталамо-гипофизарно-яичниковой осью и маткой. Если кратко описать этот механизм, в гипоталамусе вырабатывается гонадотропин-рилизинг гормон (ГнРГ), который стимулирует выработку ЛГ и ФСГ в гипофизе. Гонадотропины инициируют процесс созревания ооцита в яичнике. Параллельно с этим в яичниках секретируются гормоны, которые

влияют на эндометрий, подготавливая его к имплантации. В дополнение к этому яичниковые гормоны по принципу обратной связи воздействуют на гипофиз и гипоталамус, регулируя секрецию гонадотропинов во время менструального цикла. Весь этот комплекс взаимодействий подробно рассматривается ниже. Гормональные изменения, ассоциированные с менструальным циклом, суммированы на рис. 14.4.

Гипоталамо-гипофизарная система

ГнРГ является центральным инициатором репродуктивной функции. ГнРГ является 10-аминокислотным пептидом с коротким периодом полувыведения в 2–4 минуты. Он образуется в специальных секретирующих нейронах, которые появляются в процессе развития в обонятельной пластине и затем мигрируют в медиабазальный гипоталамус. Эти нейроны располагаются в медиальном возвышении и секретируют ГнРГ в определенном импульсном режиме («импульсный генератор») в портальные сосуды, по которым ГнРГ достигает гонадотрофы, находящиеся в аденогипофизе. ГнРГ связывается с рецепторами, относящимися к суперсемейству G-протеин-связанных семидоменных трансмембранных рецепторов. 1,4,5-трифосфатаза и диацилглицерол играют роль вторичных мессенджеров для ГнРГ. Частота пульсации секреции ГнРГ регулируется синтезом и секрецией гипофизарных гонадотропинов (см. главу 5).

Во время фолликулярной фазы медленное высвобождение ГнРГ — каждые 90–120 минут — активирует

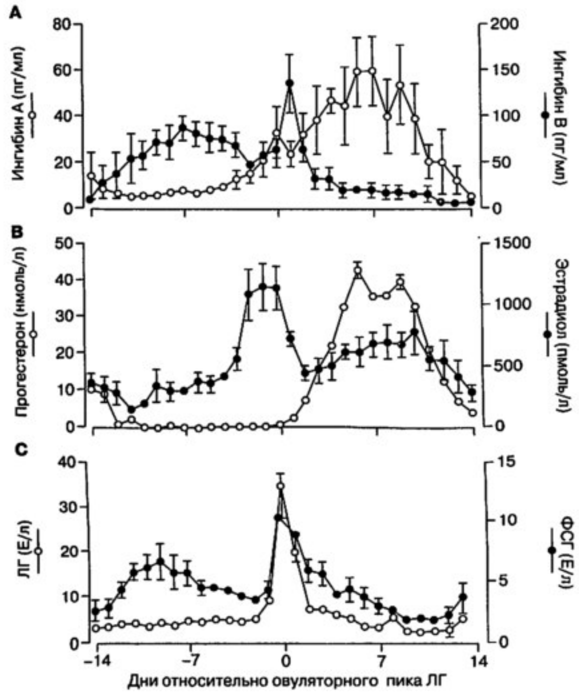


Рис. 14.4. Эндокринные изменения в лютеиновой и фолликулиновой фазах цикла у женщин. Данные о суточных концентрациях ФСГ, ЛГ, эстрадиола, прогестерона и иммунореактивного ингибина у женщин с нормальным менструальным циклом представлены в виде M ± SE. Обращает на себя внимание повторное повышение концентрации ФСГ в крови в позднюю лютеиновую фазу (~ 2 дня до начала месячных). (Перепечатано с разрешения из *Erickson G.F.:* Ovarian Anatomy and Physiology, Lobo R. [ed]. Academic Press, 2000.)

секрецию ФСГ. В ответ на стимуляцию ФСГ созревающий в яичнике фолликул секретирует эстрадиол. Этот гормон осуществляет негативную обратную связь и ингибирует высвобождение ФСГ опосредованным снижением продукции ГнРГ через нейроны, содержащие гамма-аминобутировую кислоту, в дополнение к этому, возможно, имеется прямое воздействие на гипофиз. Эстрадиол участвует в положительной обратной связи, которая увеличивает частоту пульсации ГнРГ до 60 мин в фолликулярной фазе, а также непосредственно стимулирует секрецию ЛГ гипофизом. ЛГ стимулирует яичники, благодаря чему происходит дальнейшее увеличение секреции эстрадиола (см. теорию двух клеток ниже). Хотя в этот момент не происходит быстрого изменения пульсации ГнРГ, эстрадиол и другие регуляторные механизмы (см. ниже) увеличивают чувствительность гипофиза к ГнРГ. Это повышение чувствительности приводит к быстрому увеличению продукции ЛГ (пику ЛГ), который стимулирует овуляцию. После овуляции разорванный фолликул (желтое тело) вырабатывает прогестерон. Этот гормон участвует в негативной обратной связи, увеличивая эндогенную опиоидную активность и, возможно, непосредственно снижая частоту пульсации ГнРГ до 1 импульса за 3–5 часов. Таким образом повышается синтез ФСГ в период лютеиново-фолликулярного перехода. По мере снижения концентрации прогестерона увеличивается частота пульсации ГнРГ, что способствует выбросу ФСГ.

Роль гипофиза

Гонадотрофы расположены в аденогипофизе и составляют приблизительно10% от всего пула гипофизарных клеток. Эти клетки синтезируют и секретируют ЛГ и ФСГ. Эти гормоны, а также тиреотропный (ТТГ) и хорионический гонадотропин человека (ЧХГ) принадлежат к семейству гликопротеиновых гормонов. Гонадотропины — функциональные гетеродимеры и состоят из альфа- и бета-субъединиц. Последовательность аминокислот альфа-субъединицы идентична для всех гликопротеиновых гормонов, в то время как бета-субъединица характеризуется различным аминокислотным составом и содержит уникальную информацию.

Синтез ФСГ и ЛГ чаще всего происходит в одних и тех же клетках. Секреция ФСГ тесно связана с экспрессией бета-субъединицы. Существует предположение о том, что в гонадотрофах находится минимальный запас ФСГ и большая часть его секретируется по конституциональному пути. Секреция ЛГ происходит по-другому: вначале ЛГ накапливается в органеллах, а затем под действием триггерного фактора осуществляется его высвобождение (регулируемый путь). Различные олигосахариды на бета-субъединице, возможно, обеспечивают внутриклеточную сортировку, в результате чего возможны различные механизмы секреции.

Дифференциальная экспрессия генов, которая ведет к продукции и высвобождению гонадотропинов клетками аденогипофиза зависит от ГнРГ и гормонов яичников через механизмы обратной связи. Замедление частоты пульсации ГнРГ усиливает экспрессию бета-субъединицы ФСГ и увеличивает амплитуду выработки ЛГ. И наоборот, увеличение частоты пульсации ГнРГ активирует экспрессию бета-субъединицы ЛГ, усиливая высвобождение ФСГ. В результате этого амплитуда ЛГ снижается, в то время как его средняя концентрация в плазме увеличивается. Таким образом, влияние половых стероидов на пульсацию ГнРГ косвенно контролирует продукцию гонадотропинов аденогипофизом.

Во внутригипофизарной сети несколько механизмов играют важную роль в синтезе и секреции гонадотропинов. Гонадотрофы синтезируют и секретируют пептиды, входящие в семейство трансформирующих ростовых факторов (ТРФ). Активин является местным регулирующим протеином, который вовлечен в контроль за функцией гонадотрофов. Медленная пульсация ГнРГ усиливает синтез активина, который в свою очередь усиливает транскрипцию ФСГ. Быстрая пульсация ГнРГ стимулирует выработку фоллистатина, другого ТРФ-родственного протеина, который связывает активин. Таким образом снижается биодоступность активина и соответственно уменьшается синтез ФСГ. Дополнительно к местным регулирующим механизмам на экспрессию гонадотропинов влияют яичниковые трансформирующие факторы роста, такие как ингибин (см. ниже).

Роль яичников

Яичники тесно связаны с процессом регуляции менструального цикла через механизмы обратной связи. Помимо этого в яичниках содержится внутренняя сеть, включающая факторы, которые синтезируются локально и выступают как паракринные, так и аутокринные регуляторы гонадотропной активности. К интраовариальным регуляторам относятся семейство инсулиноподобных факторов роста (ИРФ), суперсемейство ТРФ и семейство

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

эпидермальных ростовых факторов (ЭРФ). Более того, эти факторы участвуют в координации процесса развития фолликулов, стероидогенеза и овуляции.

Менструальный цикл яичников включает фолликулиновую и лютеиновую фазы. Фолликулиновая фаза характеризуется ростом доминантного фолликула и овуляцией. Обычно она составляет 10–14 дней. Однако эта фаза может значительно варьировать во времени и зависит от продолжительности менструального цикла у овулирующей женщины. Лютеиновая фаза начинается сразу после овуляции и представляет собой период, когда яичники вырабатывают гормоны, способные поддержать возможную имплантацию. Продолжительность этой фазы относительно постоянна и составляет в среднем 14 дней (12–15 дней). Фазы менструального цикла будут описаны более подробно в следующем разделе.

Примордиальные фолликулы являются основными репродуктивными единицами, включающими пул «спящих» ооцитов. Морфологически они состоят из первичного ооцита, окруженного одним слоем сквамозных гранулезных клеток и базальной мембраной. У них нет кровоснабжения. Эти примордиальные фолликулы развиваются между 6-м и 7-м месяцем гестации и представляют из себя полный запас яичниковых фолликулов.

Фоликулярное развитие начинается с перехода «спящего» примордиального фолликула в фазу роста. Точные механизмы, контролирующие первичное вступление примордиального фолликула в фазу роста, до сих пор до конца не исследованы. Высказывается предположение о том, что пул оставшихся фолликулов находится под постоянным тоническим «ингибирующим» контролем. Первичный процесс созревания приводит к индукции роста некоторых примордиальных фолликулов, при этом соседние фолликулы остаются неактивными в течение месяцев и даже лет. Предполагается, что постепенная активизация фолликулов представляет из себя длительный процесс, который начинается сразу после формирования пула эмбриональных клеток и заканчивается с истощением фолликулярного аппарата. Этот сложный процесс не зависит от гонадотропинов. На основании нескольких исследований было высказано предположение о том, что за включение примордиального фолликула в процесс развития отвечает внутрияичниковая сигнальная система, включающая некоторых членов семейства ТРФ. Также известно, что для полноценного роста и развития примордиального фолликула необходим тесный клеточный контакт с клетками гранулезы и ооцитом. Эти клетки через щелевые мостики семейства коннексинов передают к и от ооцитов различные факторы, питательные вещества и продукты распада.

Существует теория, что ооцит сам влияет на свою гибель, секретируя различные факторы. Этот процесс включает выработку двух ростовых факторов, относящихся к ТРФ-β, которые вырабатываются ооцитами в начале развития фолликула, ростовой дифференцирующий фактор (РДФ)-9 и костный морфогенный белок (КМБ)-15. В исследовании на мышах с выключенными рецепторами было показано, что ооцит активирует пролиферацию клеток гранулезы через эти ростовые факторы, в ответ на это клетки гранулезы вырабатывают факторы (например, фоллистатин, kit-лиганд), которые снижают ингибирующее влияние (например, ингибина А, мюллеровой ингибирующей субстанции) и способствуют стимуляции роста ооцита (рис. 14.5).

К настоящему времени описаны несколько местных факторов, а в будущем будет выявлено их большое количество. Продолжающееся исследование этих ростовых факторов и гормонов поможет определить физиологию процесса активизации примордиальных фолликулов. Количество герминальных клеток ограничено, и каждое полноценное созревание фолликулов уменьшает запас клеток. Любые заболевания, которые приводят к уменьшению герминальных клеток или ускоряют активизацию фолликулов, могут привести к раннему истощению запаса фолликулов и, таким образом, к преждевременному прекращению репродуктивной функции (см. раздел про бесплодие ниже).

Развитие первичного фолликула является первым этапом фолликулярного роста (рис. 14.6). Первичный фолликул отличается от примордиального несколькими особенностями. Ооцит начинает расти. Частью процесса роста является образование прозрачной зоны (*zona pellucida*). Она представляет из себя толстый слой гликопротеинов, которые, скорее всего, синтезируются ооцитом. Этот слой полностью окружает ооцит и является барьером между ооцитом и клетками гранулезы. Он выполняет ряд функций, необходимых для защиты ооцита и оплодотворения. В итоге клетки гранулезы проходят ряд морфологических изменений от сквамозных до кубических. Этот этап развития может длиться до 150 дней.

Переход к вторичному фолликулу происходит при достижении ооцитом максимального размера

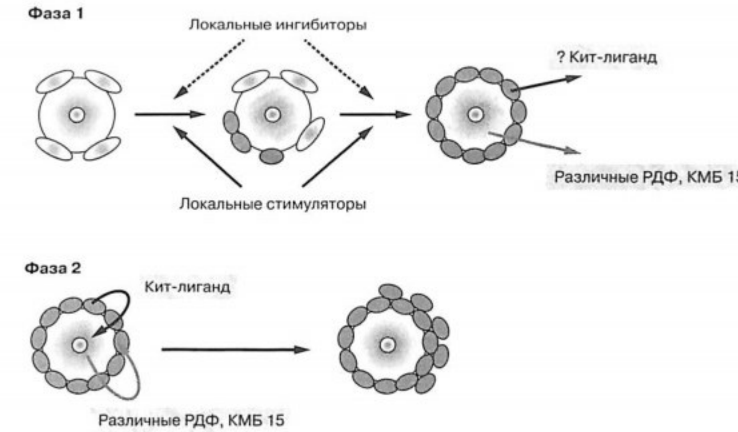


Рис. 14.5. Теоретическая модель развития фолликула. Инициация роста фолликула может регулироваться многими локальными ингибиторными и стимулирующими факторами (такими как ингибин А, фоллистатин, кит-лиганд) и начинается с трансформации гранулезных клеток из сквамозных в кубические. Ооциты постепенно начинают расти и регулировать пролиферацию и дифференцировку гранулезных клеток при помощи членов суперсемейства трансформирующих ростовых факторов β (например, РДФ-9, КМБ 15). Фаза 1: трансформация гранулезных клеток из плоских в кубические. Фаза 2: рост ооцита и пролиферация и дифференцировка гранулезных клеток. (Перерисовано с разрешения из *Braw-Tal R.:* The initiation of follicle growth: the oocyte of the somatic cells? Mol Cell Endocrinol. 2002; 187: 11.)

(120 нм в диаметре), пролиферации клеток гранулезы и появления клеток теки. Точный механизм появления клеток теки изучен недостаточно, однако предполагается, что они образуются из прилежащей мезенхимы яичников (фибробласты стромы) по мере продвижения развивающегося фолликула в мозговое вещество яичника. Развитие этого слоя дает возможность формироваться внутренней и наружной теке. С развитием клеток теки фолликул получает кровоснабжение, несмотря на то что клетки гранулезного слоя остаются не васкуляризированы. Клетки гранулезы вторичного фолликула вырабатывают рецепторы к ФСГ, эстрогенам и андрогенам. Эта фаза может занимать до 120 дней, возможно, это происходит из-за длительного периода удвоения клеток гранулезы (>250 часов).

Дальнейшее развитие приводит к формированию третичного фолликула, или ранней антральной фазе. Эта фаза характеризуется образованием антрума, или полости в фолликуле. Антральная жидкость содержит стероиды, белки, электролиты, протеогликаны, а также ультрафильтрат, который образуется при диффузии через базальную пластину. Для этой фазы также характерна дальнейшая дифференцировка клеток теки. Субпопуляции тека-интерстициальных клеток развиваются в пределах внутренней теки, содержат рецепторы к ЛГ и клетки обеспечивают стероидогенез. Затем начинается дифференцировка клеток гранулезы. Начиная с базальной пластины, клетки делятся на слои следующим образом: мембрана, periантральный слой, яйценосный бугорок и corona radiata. На процесс развития влияет выработка ФСГ и не идентифицированные сигналы, получаемые от ооцита. Предполагается, что ооцит-зависимый фактор (РДФ-9) является неотъемлемым компонентом этого процесса. Изменение концентрации РДФ-9 влияет на формирование того или иного слоя. Кроме того, клетки гранулезы в ответ на стимуляцию ФСГ вырабатывают активин, который является членом семейства ТРФ. Активин состоит из двух вариантов β-субъединиц: βA и βB, которые соединены между собой дисульфидными мостиками. Различные комбинации этих субъединиц дают начало разным активинам (активин A [βA, βA], AB [βA, βB] или BB [βB, βB]). Скорее всего, активины не являются гормонами, так как концентрация их в крови постоянна и не зависит от менструального цикла и его свободная фракция в крови не определяется. Основная роль активинина заключается

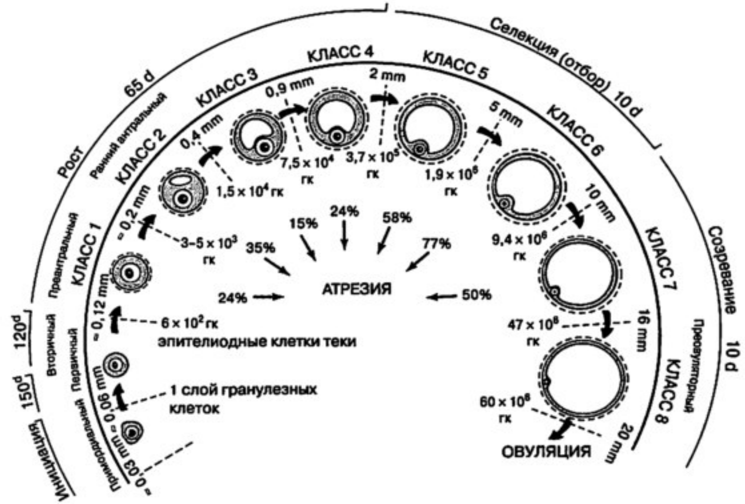


Рис. 14.6. Хронология фолликулогенеза в человеческом яичнике. Фолликулогенез подразделяется на 2 основных периода: преантральный (гонадотропин-независимый) и антральный (ФСГ-зависимый). В преантральном периоде примордиальные фолликулы развиваются до первичной/вторичной (класс 1) и ранней антральной (класс 2) стадий, в это время начинается процесс формирования полости. Антральный период включает стадию малого (0,9–5 мм, классы 4 и 5), среднего (6–10 мм, класс 6) и большого (10–15 мм, класс 7) граафова пузырька, и преовуляторный (16–20 мм, класс 8) фолликул. Время, которое необходимо для полного прохождения преантрального и антрального периодов, составляет 300 и 40 дней соответственно. Указано количество гранулезных клеток (гк), диаметр фолликула (мм) и частота атрезии (%). (Перепечатано с разрешения из *Gougeon A.:* Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. Endocr Rev. 1996; 17: 121.)

в активации рецепторов к ФСГ в клетках гранулезы и усилении фолликулогенеза.

Рост фолликула в ранней антральной фазе осуществляется в медленном и постоянном темпе. Фолликулы достигают диаметра 400 нм. Основным фактором роста фолликула на данном этапе является ФСГ-стимулированные митозы клеток гранулезы. До этого момента выживание и рост фолликулов в основном не зависят от гонадотропинов. В препубертате и у женщин, принимающих контрацептивы, до этой стадии фолликулы находятся на разных этапах развития. На этом этапе фолликулогенеза для их дальнейшего роста и развития необходимо наличие ФСГ. Если не будет ФСГ в достаточном количестве, фолликулы подвергнутся инволюции.

Морфологическая единица — фолликул, состоящий из клеток теки и гранулезы, является еще и самостоятельной гормональной единицей, ответственной за продукцию эстрогенов. Клетки теки и гранулезы находятся под непосредственным влиянием ЛГ и ФСГ соответственно. Гонадотропины повышают продукцию цАМФ и активность транскрипционного фактора ФС-1 в соответствующих клетках. В клетках теки под воздействием ЛГ происходит увеличение ЛГ-рецепторов на поверхности клеток и увеличение экспрессии и активности StAR, P450scc, 3β-ГСД-II, P450c17, необходимых для усиления продукции андрогенов. ФСГ усиливает продукцию клетками гранулезы ароматазы и 17β-ГСД.

Путь синтеза андрогенов представлен на рис. 14.3. Андрогены могут формироваться по одному из двух путей: Δ^5 путь, при котором в качестве предшественника используется ДГЭА, и Δ^4 путь — синтез андрогенов из 17-ОН-прогестерона. Однако у человека Δ^4 путь представлен минимально. Это происходит из-за того, что 17,20-лиаза имеет гораздо большее сродство к 17-ОН-прегненолону, чем к 17-ОН-прогестерону. Таким образом, основным предшественником половых гормонов у человека является ДГЭА.

Андрогены, в основном андростендион, проходят через базальную пластину фолликула и становятся основным предшественником эстрогенов. Путь биосинтеза эстрадиола определяется типом 17β-ГСД. У человека было выявлено семь типов 17β-ГСД, каждый из которых имеет сродство к определенным стероидам. В клетках гранулезы в основном представлена 17β-ГСД типа 1, которая редуцирует молекулу эстрона, превращая ее в эстрадиол. 17β-ГСД типа 3 в основном обнаруживается в клетках Лейдига и способствует переходу андростендиона в тестостерон. 17β-ГСД типа 5 находится в клетках теки и также способствует переходу андростендиона в тестостерон. Таким образом, основной путь биосинтеза эстрадиола осуществляется в клетках гранулезы при ароматизации андростендиона в эстрон, при участии ароматазы и последующей редукции молекулы эстрона в эстрадиол при участии 17β-ГСД1 типа 1.

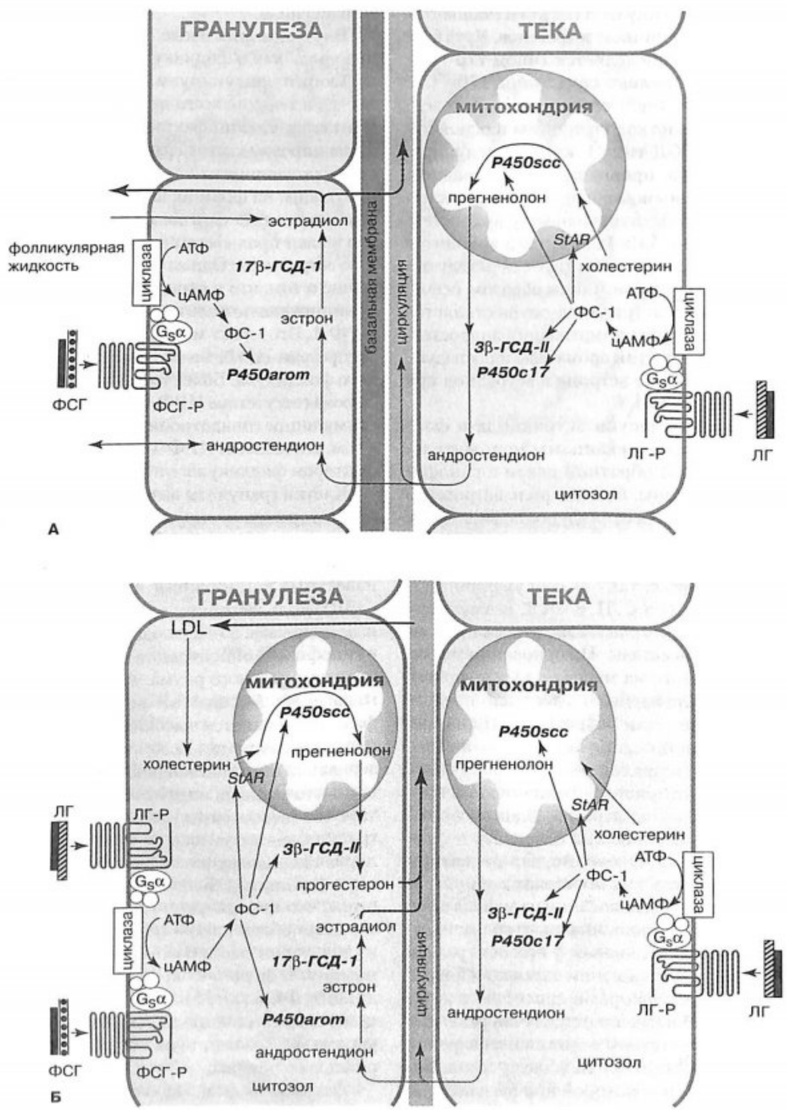
Необходимость участия эстрадиола в фолликулогенезе, а также механизмы положительной и отрицательной обратной связи с гипофизом достаточно изучены. Однако роль эстрогенов в местном процессе созревания и роста фолликула остается противоречивой. Совершенно очевидно, что эстрогены являются синергистами с ФСГ в фолликулярной фазе, так как они увеличивают экспрессию рецепторов к ЛГ и ФСГ, стимулируя пролиферацию клеток гранулезы, а также усиливают активность ароматазы. На основании исследования, проведенного на мышах с выключенной активностью ароматазы, было высказано предположение о местной роли эстрогенов. Первично у этих мышей были большие антральные фолликулы, однако через один год не было обнаружено ни антральных, ни вторичных фолликулов, а примордиальные подверглись атрезии. Однако ооциты этих мышей in vitro способны созревать и формировать бластоцисту. Очевидно, что рецепторы к эстрогенам имеются как в клетках гранулезы, так и в клетках теки. Исследования на мышах с выключенными α-эстрогеновыми рецепторами показали, что эти мыши бесплодны и у них нет граафовых пузырьков. При этом мыши с выключенными β-эстрогеновыми рецепторами способны к деторождению. У людей встречаются случаи развития фолликулов при отсутствии в организме секреции эстрадиола. Такой случай наблюдался у женщины с дефицитом CYP 17α, у которой при введении гонадотропинов был отмечен рост фолликула. При экстракорпоральном оплодотворении был отмечен рост эмбриона, однако, к сожалению, беременность не наступила.

Внутриовариальные факторы играют решающую роль как в фолликуло- так и в стероидогенезе. Ооцит-продуцируемый фактор РДФ-9 выделяется в течение всего процесса фолликулогенеза. Считается, что этот фактор не только запускает дифференцировку клеток гранулезы, но также обладает стимулирующим влиянием на клетки теки и ингибирующим на формирование клеток желтого тела. Исследования in vitro показали, что ИРФ-1 и ИРФ-2 усиливают пролиферацию клеток гранулезы и секрецию эстрадиола. Однако было высказано предположение о том, что в процессе созревания фолликула доминирующую роль играет скорее ИРФ-2, нежели ИРФ-1. Этот факт может объясняться отсутствием экспрессии ИРФ-1 в клетках гранулезы доминантного фолликула. Более того, у женщин с синдромом Ларона (отсутствие ИРФ-1) возможна овуляция при стимуляции гонадотропинами. Этот факт говорит о том, что наличие ИРФ-1 не является необходимым фактором фолликулогенеза.

Клетки гранулезы вырабатывают другие гормоны, которые регулируют фолликулогенез: например, синтезируют α-субъединицу, которая соединяется с β-субъединицей и образует гетеродимеры, известные как ингибин А (αβA) или ингибин В (αβB). Роль ингибина в фолликуло- и стероидогенезе непрямая, за счет подавления продукции ФСГ в гипофизе. Концентрации ингибина А и В зависят от менструального ритма. Уровень циркулирующего ингибина А возрастает в поздней фолликулярной фазе и сохраняется высоким в течение всей лютеиновой, в то время как концентрация ингибина В зеркально отражает концентрацию ФСГ. Несмотря на то что уровень ингибина В в сыворотке возрастает соответственно увеличению размера клеток гранулезы в ответ на стимуляцию ФСГ, фолликулярная концентрация ингибина В не зависит от размера фолликула. Было высказано предположение о том, что концентрация в сыворотке ингибина В отражает объем клеток гранулезы и может служить индикатором роста овариального резерва. Так как ингибин В является первичным ингибитором продукции ФСГ гипофизом в фолликулярной фазе при отсутствии эстрадиола, измерение базального уровня ФСГ может быть непрямым маркером овариального резерва.

Антральная фаза характеризуется интенсивным ростом фолликула (1–2 мм/день) и зависит от концентрации гонадотропинов. В ответ на стимуляцию

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/



ФСГ антральный фолликул быстро растет и достигает 20 мм в диаметре преимущественно за счет скопления антральной жидкости. Тека-клетки продолжают дифференцироваться в интерстициальные, которые продуцируют растущее количество андростендиона для последующей его ароматизации в эстрадиол. Клетки гранулезы продолжают дифференцироваться друг от друга. Мембранный слой под воздействием ФСГ приобретает рецепторы к ЛГ. Это отличает мембранный слой от кумулятивного слоя, в котором нет рецепторов к ЛГ. Окончательное развитие в зрелый фолликул представляет из себя избирательный процесс, в результате которого чаще всего получается один доминантный фолликул, готовый к овуляции.

Процесс отбора начинается в середине лютеиновой фазы предыдущего цикла. Повышение эстрогенов вызывает преовуляторное усиление ФСГ-активности внутри фолликула, при этом по принципу обратной связи тормозит выработку ФСГ гипофиза. Снижение гипофизарной секреции ФСГ приводит к прекращению гонадотропиновой поддержки меньших антральных фолликулов, приводя к их атрезии. Несмотря на снижение концентрации ФСГ, доминантный фолликул продолжает расти, увеличивая массу гранулезных клеток с большим количеством рецепторов к ФСГ. Повышенная васкуляризация клеток теки обеспечивает избирательную доставку ФСГ к доминантному фолликулу, несмотря на снижение концентрации ФСГ в сыворотке. Повышенный уровень эстрогенов в фолликуле облегчает активизацию рецепторов ЛГ клеток гранулезы фолликулостимулирующим гормоном, что позволяет фолликулу прореагировать на овуляторный выброс ЛГ. В отсутствие эстрогенов рецепторы к ЛГ на поверхности клеток гранулезы не развиваются.

Выброс ЛГ является абсолютным условием овуляции и созревания ооцита. Усиленная выработка ЛГ в середине цикла происходит из-за повышенной чувствительности гипофиза к ГнРГ. Сенситизация обусловлена положительной обратной связью между экспоненциальным ростом концентрации эстрогенов и, возможно, ингибина А. Результатом этого выброса становится возобновление мейоза I в ооците с высвобождением полярного тела непосредственно накануне овуляции. Есть основания предполагать, что клетки гранулезы секретируют ингибитор созревания ооцитов (ИСО), который взаимодействует с яйценосным бугорком и таким образом блокирует процесс мейоза в течение фолликулогенеза. Теоретически считается, что ИСО оказывает свое блокирующее действие посредством высвобождения цАМФ в яйценосном бугорке, который проникает в ооцит и останавливает мейотическое созревание. Выброс ЛГ превышает блокирующее действие ИСО, уменьшая концентрацию цАМФ и увеличивая внутриклеточную концентрацию кальция, позволяя возобновить мейоз (см. рис. 14.8).

Непосредственно перед овуляцией увеличивается продукция прогестерона, что, возможно, отчасти и является причиной пика ФСГ в середине цикла. Пик ФСГ стимулирует продукцию адекватного количества рецепторов к ЛГ на клетках гранулезы. ФСГ, ЛГ и прогестерон индуцируют экспрессию протеолитических ферментов, которые разрушают коллаген в фолликулярной стенке и повреждают ее. Увеличивается продукция прогестерона, благодаря чему, возможно, происходит сокращение гладкомышечных клеток, которые усиливают выталкивание ооцита.

Выброс ЛГ продолжается приблизительно 48–50 часов. Через 36 часов после начала выброса ЛГ происходит овуляция. Сигнал обратной связи для остановки выброса ЛГ неизвестен. Возможно, повышение концентрации прогестерона по механизму негативной обратной связи тормозит гипофизарную секрецию путем снижения частоты пульсации ГнРГ. Непосредственно перед овуляцией ЛГ также подавляет активность собственных рецепторов, которые уменьшают активность функциональной

Рис. 14.7. Гипотеза двух клеток. ***А:*** Преовуляторный фолликул продуцирует эстрадиол при помощи паракринных взаимодействий между клетками теки и гранулезы. Клетки теки поставляют субстрат – андростендион – клеткам гранулезы для продукции эстрадиола. Клетки гранулезы экспрессируют ферменты, необходимые для превращения андростендиона в эстрадиол (P450-ароматазу, 17-β-гидроксистероид дегидрогеназу 1). ***Б:*** В желтом теле, гранулезо-лютеиновые клетки обладают васкуляризацией. ЛГ-рецепторами и ферментами, необходимыми для синтеза прогестерона. Тека-лютеиновые клетки остаются источником андростендиона для продукции эстрадиола в гранулезо-лютеиновых клетках. Значительную роль в овариальном стероидогенезе играют гонадотропины, фактор стероидогенеза-1 (ФС-1), белок острой регуляции стероидогенеза (StAR) (АТФ – аденозина трифосфат; ФСГ-Р – рецептор ФСГ; ЛГ-Р – рецептор ЛГ; цАМФ – циклический аденозина монофосфат; ГСД – гидроксистероид дегидрогеназа; P450аром – P450-ароматаза). (Перерисовано с разрешения из *Larsen et al.* [editors]: The pchysiology and pathology of female reproductive axis. In: Williams Textbook of Endocrinology. Saunders, 2003; p. 604.)

единицы гормона. В результате снижается продукция эстрадиола.

После овуляции и в ответ на ЛГ, клетки гранулезы и интерстициальные клетки теки, оставшиеся в овулировавшем фолликуле, дифференцируются в гранулезо- и тека-лютеиновые клетки, образуя соответственно желтое тело. ЛГ также индуцирует продукцию сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР), который играет важную роль в развитии сосудистой сети желтого тела. Вновь образованные сосуды пенетрируют сквозь базальную мембрану и активируют биосинтез прогестерона из ЛПНП в гранулезо-лютеиновых клетках. После овуляции происходит активизация ЛГ рецепторов в лютеиновых клетках при помощи неизвестного механизма. Это является решающим фактором в поддержании базального уровня ЛГ для сохранения желтого тела.

Для выработки гормонов желтым телом необходимо взаимодействие тека-лютеиновых и гранулезо-лютеиновых клеток, так же как и в преовуляторном фолликуле (рис. 14.7). В ответ на ЛГ и чХГ, тека-лютеиновые клетки усиливают экспрессию всех ферментов, участвующих в синтезе андростендиона. В гранулезо-лютеиновых клетках при участии ЛГ увеличивается активность ароматазы для ароматизации андрогенов в эстрогены. Главное отличие гранулезо-лютеиновых клеток от преовуляторных клеток гранулезы заключается в индукции экспрессии P450scc и 3β-ГСД, которые дают возможность клеткам синтезировать прогестерон. Секреция прогестерона и эстрадиола происходит эпизодически и коррелирует с пульсацией ЛГ. ФСГ минимально влияет на выработку прогестерона, однако продолжает стимулировать продукцию эстрадиола в лютеиновую фазу. Концентрация прогестерона возрастает и достигает своего пика примерно на 8-й день лютеиновой фазы, которая длится приблизительно 14 дней.

Процесс обратного развития желтого тела (программированная клеточная смерть) начинается приблизительно на 9-й день после овуляции. Механизмы инволюции желтого тела до конца не выяснены. Как только происходит лютеолизис, начинается быстрое снижение концентрации прогестерона. На основании ряда исследований можно высказать предположение о роли эстрогенов в лютеолизисе. Это было показано при прямом введении эстрогенов в яичник, содержащий желтое тело. На основании экспериментальных данных можно высказать предположение о том, что непосредственно перед лютеолизисом в желтом теле происходит процесс активации ароматазной активности. Повышение ароматазной активности происходит в ответ на стимуляцию гонадотропинами (ЛГ и ФСГ), при этом в лютеиновой фазе, скорее всего, ФСГ играет большую роль. Таким образом, происходит снижение активности 3β-ГСД. Это снижение может привести к уменьшению концентрации прогестерона и, соответственно, к лютеолизису. Более того, местные модуляторы, такие как окситоцин, вырабатываемый клетками желтого тела, участвуют в синтезе прогестерона. Другие исследователи поддерживают роль простагландинов в процессе лютеолизиса. Экспериментальные данные дают основание предположить, что $PGF_{2\alpha}$, который секретируется в матке или яичниках в лютеиновой фазе, стимулирует цитокины, такие как фактор некроза опухолей (ФНО), в результате этого возникает апоптоз и, как следствие, деградация желтого тела.

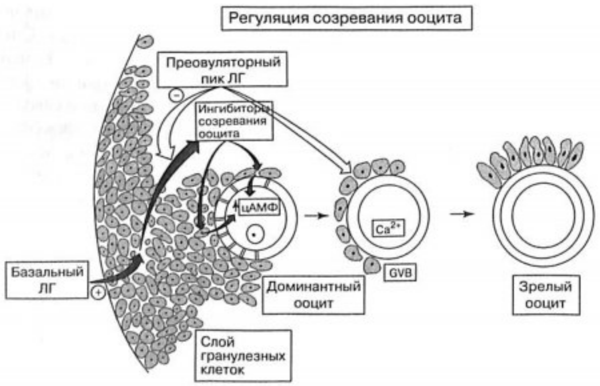


Рис. 14.8. Современная концепция контроля над мейотическим созреванием. (Перепечатано с разрешения из *Felig P., Frohman L.A.* [editors]: Endcorinology and Metabolism, 4[th] ed. McGraw-Hill, 2001.)

Известно, что в процесс лютеолизиса вовлечены протеолитические ферменты. Предполагается, что в процессе лютеолизиса повышается активность матриксных металлопротеиназ. Известным модулятором выработки матриксных металлопротеиназ является чХГ. Этот факт может играть важную роль на ранних сроках беременности, когда чХГ препятствует регрессии желтого тела. Однако при отсутствии беременности желтое тело уменьшается, что приводит к снижению концентрации прогестерона, эстрадиола и ингибина А. Снижение концентрации этих гормонов приводит к повышению пульсации ГнРГ и секреции ФСГ. Возрастающая концентрация ФСГ стимулирует следующую когорту фолликулов и индуцирует новый менструальный цикл.

Роль матки

Основной функцией матки является размещение и обеспечение жизнедеятельности плода. Эндометрий — внутренний слой полости матки, который дифференцируется в течение менструального цикла таким образом, что он может удержать и питать зародыша. Гистологически эндометрий представлен эпителием, формирующим железы, и стромой, которая содержит стромальные фибробласты и межклеточный матрикс. Эндометрий морфологически делится на два слоя: базальный и функциональный. Базальный слой непосредственно примыкает к миометрию и содержит железы, а также поддерживающие сосуды. Он поставляет компоненты, необходимые для развития функционального слоя. Функциональный слой является динамичным слоем, который регенерирует в каждом последующем цикле. В этом слое может происходить имплантация бластоциты.

В течение менструального цикла развитие эндометрия происходит в ответ на стимуляцию гормонами яичников. Как и другие эндокринные органы, матка содержит ряд местных факторов, которые модулируют гормональную активность. Фазы эндометрия координированы с овуляторными фазами. Во время фолликулярной фазы эндометрий проходит пролиферативную фазу. Она начинается в момент наступления менструации и заканчивается с овуляцией. В период лютеиновой фазы эндометрий проходит фазу секреции. Она начинается во время овуляции и заканчивается непосредственно перед менструацией. Если имплантация не произошла, наступает дегенеративная фаза. В этой фазе проходит менструация. Далее фазы эндометрия будут рассматриваться более подробно.

Во время фолликулярной фазы яичники вырабатывают эстрогены, которые стимулируют железы в базальном слое к формированию функционального слоя. Эстрогены способствуют усилению экспрессии генов цитокинов и различных ростовых факторов, включая ЭРФ, ТРФα и ИРФ. Ростовые факторы создают микросреду в пределах эндометрия для усиления эффекта гормонов. В начале менструального цикла эндометрий тонкий, обычно менее 2 мм. Железы эндометрия тонкие и прямые, и направляются от базального слоя к поверхности внутренней полости матки. По мере развития эндотелия и стромы появляются эстрогеновые и прогестероновые рецепторы. Спиральные кровеносные сосуды из базального слоя устремляются через строму, чтобы поддерживать кровоснабжение эндометрия. В конечном итоге функциональный слой покрывает всю полость матки и достигает толщины 3–5 мм (общая толщина 6–10 мм). Эта фаза называется пролиферативной.

После овуляции яичник вырабатывает прогестерон, который тормозит дальнейшую пролиферацию эндометрия. Эти механизмы, возможно, осуществляются при помощи антагонистов эстрогеновых рецепторов. Прогестерон дезактивирует рецепторы к эстрогенам и способствует метаболизму эстрадиола в эндометрии путем стимуляции активности 17β-ГСД и превращения эстрадиола в его менее активный метаболит эстрон. Во время лютеиновой фазы железистый эпителий аккумулирует гликоген и начинает секретировать гликопептиды и протеины в полость матки. Это и является тем жидким субстратом, который поддерживает находящуюся в свободном движении бластоцисту. Прогестерон также стимулирует дифференцировку эндометрия и вызывает гистологические изменения. Железы становятся значительно более извилистыми, спиральные сосуды становятся еще более скрученными и приобретают вид штопора. Строма становится очень отечной в результате повышенной проницаемости капилляров. Клетки выглядят увеличенными и полиэдральными. Этот процесс называется предецидуализация. Эти клетки очень активны и хорошо

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

отвечают на гормональные импульсы. Они вырабатывают простагландины наравне с другими факторами, участвующими в менструации, имплантации и беременности. Эта фаза называется секреторная.

Если не происходит имплантации эмбриона, начинается дегенеративная фаза. Эстрогены и прогестерон вызывают выработку простагландинов $PGF_{2\alpha}$ и PGE_2. Простагландины в свою очередь вызывают прогрессирующую вазоконстрикцию и расслабление спиральных сосудов. Вазомоторные реакции вызывают ишемию эндометрия и реперфузионную травму. В конечном итоге внутри эндометрия развивается кровотечение с формированием гематомы. Прогестерон активирует триггеры активности MMP, которые способствуют деградации внеклеточного матрикса. По мере прогрессирования ишемии и процесса деградации, функциональный слой некротизируется и выбрасывается вместе с менструацией в виде крови и эндометрия. Кровопотеря при нормальной менструации составляет приблизительно от 25 до 60 мл. Несмотря на то что $PGF_{2\alpha}$ является потенциальным стимулятором сокращения миометрия и таким образом уменьшает послеродовое кровотечение, он практически не влияет на менструальное кровотечение. Основным механизмом, участвующим в ограничении кровопотери, являются тромбиновые пробки и эстроген-ассоциированное заживление базального слоя посредством реэпитализации эндометрия, которое начинается в ранней фолликулярной фазе следующего менструального цикла.

Если зачатие произошло, имплантация может возникнуть в эндометрии в середине секреторной (лютеиновой) фазы. В это время эндометрий обладает достаточной толщиной и запасом питательных веществ. Синцитиотрофобласт непосредственно секретирует чХГ, который сохраняет желтое тело и поддерживает секрецию прогестерона, необходимого для полного развития децидуальной оболочки эндометрия.

Таким образом, яичник проходит две фазы в течение менструального цикла: фолликулярную и лютеиновую. Эндометрий — три фазы, которые синхронизируются с фазами яичников. Эти сложные механизмы обратной связи между яичниками и гипоталамо-гипофизарной осью регулируют менструальный цикл. Во время фолликулярной фазы яичники секретируют эстрадиол, который стимулирует эндометрий. После овуляции (лютеиновая фаза) яичники продуцируют эстрогены и прогестерон, которые активируют выпрямление эндометрия и подготавливают его к секреторной фазе. В цикле, не закончившемся беременностью, развивается лютеолизис, который приводит к прекращению выработки гормонов. Этот перерыв гормонального выброса приводит к дегенеративной фазе и началу менструации.

НАРУШЕНИЯ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

АМЕНОРЕЯ

В среднем менархе наступает в 12,8 лет. В нормальной ситуации это обозначает окончание пубертата. Начало регулярной цикличности менструального цикла определяется длительностью созревания гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, которая достаточно вариабельна. В результате этого ановуляции могут возникать у 50–80% девочек в течение 2 лет после менархе, и более чем у 20% могут сохранятся до 5 лет от его начала. Этот период может быть очень беспокойным как для самих девочек, так и для их родителей.

Аменорею можно определить как отсутствие менархе до 16 лет или отсутствие менструаций в течение более 3 месяцев у женщины, ранее имевшей регулярные менструации. Определение, даже произвольное, тем не менее дает общее руководство клиницистам для дальнейшего обследования. Несмотря на то что аменорея сама по себе не причиняет вреда, это может быть симптомом генетической, эндокринной или анатомической аномалии. Если урогенитальный тракт не поврежден, аменорея чаще всего является следствием нарушений гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. Эти расстройства могут возникать на любом этапе регуляции менструального цикла и приводить к его патологическим изменениям.

Раньше аменорея классифицировалась на первичную и вторичную, в зависимости от наличия или отсутствия менструаций в анамнезе. Однако эта классификация может приводить к ошибкам в диагностике причин аменореи. Тем не менее первичная аменорея чаще связана с генетическими или анатомическими аномалиями (табл. 14.3). Причины аменореи могут быть сгруппированы в зависимости от уровня повреждения системы, управляющей менструальным циклом (такие как гипоталамус, гипофиз, яичники, матка). Алгоритм обследования

пациенток с аменореей и наличием вторичных половых признаков представлен на рис. 14.9.

ГИПОТАЛАМИЧЕСКАЯ АМЕНОРЕЯ

Изолированный дефицит ГнРГ

Гипоталамус является источником ГнРГ, который управляет синтезом и секрецией гонадотропинов гипофиза. Дисфункция на этом уровне приводит к развитию гипогонадотропного гипогонадизма или эугонадотропного гипогонадизма. Нарушения продукции ГнРГ приводят к различным клиническим проявлениям. Внешний вид индивидуумов с данной патологией зависит от возраста, когда возникло заболевание, и степени дисфункции.

Изолированный дефицит ГнРГ приводит к гипогонадотропному гипогонадизму. У женщин заболевание представлено аменореей. У женщин и мужчин

Таблица 14.3. Обследование пациенток с аменореей

Отсутствие развития молочных желез, наличие матки	Развитые молочные железы, наличие матки
А. Патология яичников 1. Агенезия гонад 2. Дисгенезия гонад • 45, X (Синдром Тернера), • 46, X патология X хромосомы (делеция короткого или длинного плеча хромосомы) • мозаицизм (X/XX, X/XX/XXX) • 46, XX или 46, XY (синдром Суайра) дисгенез яичников **Б. Дефекты синтеза эстрогенов (46, XX)** 1. Недостаточность 17,20-лиаз 2. Недостаточность CYP 17α **В. Неадекватная секреция ГнРГ, вследствие поражения гипоталамуса** 1. Недостаточная секреция ГнРГ • Функциональная гипоталамическая аменорея (ФНА) • Нервная анорексия или булимия • Новообразования центральной нервной системы (краниофарингиома, глиома) • Чрезмерные физические нагрузки • Конституциональная задержка 2. Неадекватный синтез ГнРГ (синдром Каллмана) 3. Развивающиеся анатомические нарушения в ЦНС **Г. Патология гипофиза** 1. Изолированная недостаточность гонадотропинов 2. Резистентность к ГнРГ 3. Опухоли гипофиза (гиперпролактинемия) 4. Гипопитуитаризм • Инфекции (энцефалит, эпидемический паротит) • Желтуха новорожденных 5. Врожденный гипотиреоз	**А. Беременность** **Б. Патология гипоталамуса** 1. Функциональная гипоталамическая аменорея (ФНА) 2. Нервная анорексия или булимия 3. Депрессия 4. Новообразования центральной нервной системы 5. Хронические соматические заболевания **В. Патология гипофиза** 1. Опухоли гипофиза (гиперпролактинемия) 2. Гипопитуитаризм • Ишемический инфаркт гипофиза (синдром Шиена) • Инфекционное поражение • Аутоиммунное поражение • Ятрогенное поражение (операции, облучение) **Г. Патология яичников** 1. Первичная яичниковая недостаточность • Мозаицизм (46XX/XO, XX/XY) • Аутоиммунная деструкция • Ятрогенное поражение (операции, облучение) • Синдром Мартина–Белла • Инфекционное поражение 2. Синдром резистентных яичников (синдром Саваж) **Д. Хроническая ановуляция** 1. Гиперандрогения • Синдром поликистозных яичников • ВДКН, неклассическая форма • Синдром Кушинга • Андроген-секретирующие опухоли 2. Другие причины • Надпочечниковая недостаточность • Патология щитовидной железы **Е. Поражение половых путей** 1. Врожденные нарушения • Трансвагинальная перегородка • Отсутствие отверстия в девственное плеве 2. Синдром Ашермана

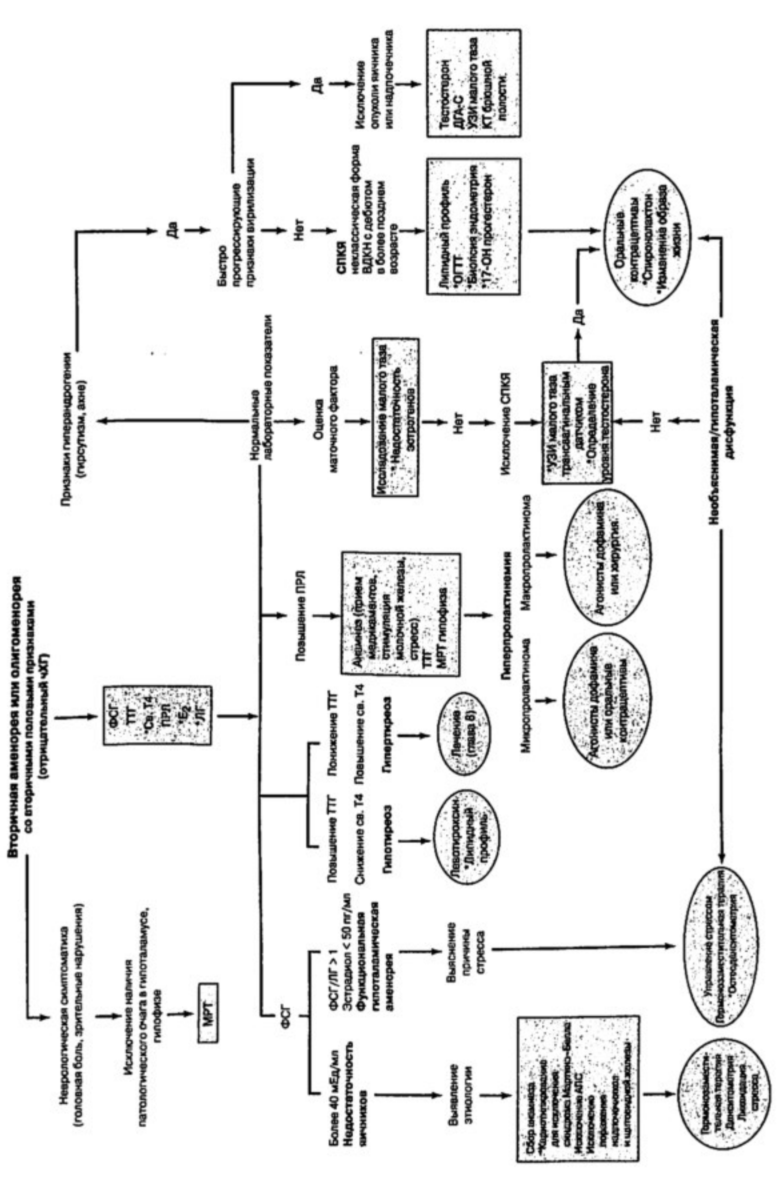


Рис. 14.9. Алгоритм диагностики вторичной аменореи у женщин с сформировавшимися вторичными половыми признаками. Проведение теста на чХГ для исключения беременности. Все женщины должны быть исследованы на известные причины олигоменореи, вне зависимости от наличия или отсутствия у них гиперандрогении. Гиперандрогения говорит в пользу СПКЯ или неклассической формы ВДКН с дебютом в более позднем возрасте. В случае быстро возникшей прогрессирующей вирилизации необходимо исключение андроген-продуцирующей опухоли. Лечение СПКЯ или неклассической формы ВДКН схоже. В случае, если сбор анамнеза и объективное обследование пациентки говорит в пользу наличия у нее гиперэстрогении, стресса или патологии щитовидной железы, рекомендовано исследовать уровни эстрадиол, ЛГ, свободный Т4 в плазме. (Аутоиммунный полигландулярный синдром). * — пояснения в тексте

возможно как отсутствие или недостаточное развитие вторичных половых признаков, так и отсутствие половых стероидов (эстрадиола — у женщин, тестостерона — у мужчин). У них нормальный рост и евнухоидное телосложение. Так как ГнРГ не влияет на выработку гормонов надпочечниками, половое оволосение не страдает.

А. Генетические причины

Было описано несколько генетических аномалий, связанных с дефицитом ГнРГ. Наиболее изученным является синдром Каллмана, при котором повреден ген *KAL-1*. Обычно этот ген кодирует аносмин, молекулу адгезии, которая вовлечена в миграцию ГнРГ и обонятельных нейронов из обонятельной пластины в гипоталамус. Ген *KAL-1* локализуется на коротком плече Х-хромосомы. Большинство случаев синдрома Каллмана являются спорадическими, тем не менее иногда встречаются семейные варианты, чаще всего передается по Х-сцепленному пути наследования. Значительно реже встречаются аутосомно-рецессивный и доминантный пути наследования. При возникновении мутации в гене *KAL-1* возможно возникновение ассоциированных дефектов: аносмия и, значительно реже, срединная аномалия лица, аплазия почек и неврологические дефекты. Заболевание встречается у обоих полов, однако в связи с Х-сцепленным вариантом наследования чаще встречается у мальчиков. В отличие от мужчин, у женщин специфические мутации в гене *KAL-1* выявлены не были. Можно предположить, что сходные клинические симптомы у женщин вызваны другими мутациями. В нескольких исследованиях было выявлено, что у женщин с предполагаемым синдромом Каллмана регистрируется различная реакция в ответ на стимуляцию экзогенным гонадолиберином, на основании чего можно говорить о повреждении на уровне рецепторов к ГнРГ. На самом деле, мутации в гене рецептора к ГнРГ обнаружены с одинаковой частотой как у мужчин, так и у женщин и наследуются они по аутосомно-доминантному пути.

Лечение гипогонадотропного гипогонадизма включает заместительную гормональную терапию (ЗГТ) для стимуляции развития вторичных половых признаков и повышения минеральной плотности костной массы. Если возникает необходимость беременности к лечению подключается ГнРГ в пульсирующем режиме или терапия гонадотропинами.

Б. Эндокринные нарушения

1. Функциональная гипоталамическая аменорея. Функциональная гипоталамическая аменорея является наиболее распространенной и насчитывает до 15–35% случаев. Это эндокринное заболевание, точный механизм которого до конца не идентифицирован. Характеризуется снижением выброса ГнРГ (уменьшение частоты пульсации и снижение амплитуды), которое вызывает снижение концентрации ФСГ и ЛГ, что приводит к ановуляции. Соотношение ЛГ к ФСГ похоже на таковое в препубертате, при этом преобладает ФСГ.

Считается, что в это заболевание вовлечен гормон лептин. Лептин — важный фактор насыщения, однако он также участвует в созревании нервной системы. Связь с репродуктивной системой, возможно, осуществляется через рецепторы к лептину, которые были обнаружены на гипоталамусе и гонадотрофах. Эта теория подтверждается тем, что лептин может стимулировать пульсацию ГнРГ и секрецию гонадотропинов. В нескольких исследования было выявлено, что у женщин с функциональной аменореей концентрация лептина значительно снижена по сравнению с контрольной группой. Эта относительная недостаточность может привести к дисфункциональному высвобождению ГнРГ и последующему развитию функциональной гипоталамической аменореи. Аномальная, а зачастую и едва различимая активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы ассоциируется с функциональной гипоталамической аменореей. Пусковым моментом может стать чрезмерная продукция кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ), который, как было показано ранее, уменьшает частоту пульсации ГнРГ и повышает уровень кортизола in vivo. В противоположность этому, другое исследование показало, что, несмотря на то что резкое увеличение концентрации КРГ может угнетать выработку ГнРГ, КРГ не может быть единственной причиной этого.

Причина функциональной гипоталамической аменореи часто остается неясной, однако наличие гиперкортизолемии позволяет предположить о наличии стресса, избыточной физической нагрузки или недостаточного питания в генезе развития аменореи. В поддержку этой теории выступает тот факт, что все эти причины могут вместе подавлять выброс ГнРГ. На самом деле, пациенты с функциональной гипоталамической аменореей являются чрезмерно целеустремленными людьми с нарушенными

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

механизмами адаптации к высоким нагрузкам, столкнувшимися с повседневными стрессовыми ситуациями. Тяжесть подавления функции гипоталамуса отражается в виде клинических проявлений. Значительные различия в степени физиологического и метаболического стресса, способного вызвать нарушения менструального цикла, объясняют гетерогенность клинических проявлений, колеблющихся от недостаточности лютеиновой фазы до ановуляции, от беспорядочных кровяных выделений до аменореи.

Функциональная аменорея является обратимым состоянием. Необходимо отметить, что факторами, определяющими скорость выздоровления, являются индекс массы тела и концентрация свободного кортизола. При выздоровлении овуляции предшествует нормализация концентрации свободного кортизола. Некоторые эксперты показали, что психотерапия, направленная на преодоление стресса, и консультации по здоровому питанию способствуют выздоровлению. Полное выздоровление менее вероятно, если функциональные расстройства возникли во время пубертатного созревания гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси.

Диагноз функциональной гипоталамической аменореи может быть установлен, если при наличии гипоэстрогенемии соотношение ФСГ к ЛГ превышает 1. Однако при минимальных функциональных изменениях лабораторные показатели могут быть нормальными, в анамнезе присутствует «стресс» и отсутствуют другие видимые причины ановуляции. Интересно, что, несмотря на гипоэстрогению, у большинства пациенток нет никаких симптомов. Концентрация эстрогенов все равно должна быть определена, так как существуют данные о строгой зависимости между гипоэстрогенией и развитием остеопороза. Эстрогеновую насыщенность можно определить при помощи прогестероновой пробы или измерения концентрации эстрадиола в сыворотке крови (< 50 пг/мл). Если прогестероновая проба отрицательная или концентрация эстрадиола < 50 пг/мл, пациенткам должна быть назначена традиционная заместительная гормональная терапия или комбинированные оральные контрацептивы. Если прогестероновая проба положительная, целесообразно назначить циклическую прогестинсодержащую терапию для профилактики гиперплазии эндометрия.

2. Аменорея у женщин-атлетов. У спортсменок может наблюдаться гипоталамическая дисфункция. У таких участников соревнований, как гимнастки, балерины, бегуньи на длинные дистанции и ныряльщицы, могут возникать расстройства менструального цикла от дефектов лютеиновой фазы до аменореи. По заключению Американской коллегии спортивной медицины **триада симптомов женщин-спортсменок** включает расстройства питания, аменорею и остеопороз. Комплексная нехватка питательных веществ может приводить к задержке роста и полового созревания. Эндокринные расстройства сходны с таковыми при функциональной гипоталамической аменорее.

У этой группы пациенток очень низкий индекс массы тела. Совершенно очевидно, что существует негативная корреляция между индексом массы тела и степенью расстройств цикла. Несколько исследований показало, что у этих спортсменок очень низкий уровень лептина в сыворотке, что еще более подкрепляет роль лептина в качестве связующего звена между обменными процессами и репродуктивной системой. Напряженные занятия усиливают эффект от дефицита питания. Этот синергизм вызывает тяжелое угнетение ГнРГ, что приводит к низкой концентрации эстрадиола.

Сама по себе аменорея не приносит вреда. Однако низкая концентрация эстрадиола в течение длительного периода времени может приводить к остеопорозу и задержке пубертата. При низкой концентрации эстрогенов необходимо проводить денситометрию для определения минеральной плотности костной ткани. Все пациентки с диагностированной триадой нуждаются в проведении ЗГТ.

3. Аменорея, связанная с расстройствами питания. Anorexia nervosa — это заболевание, характеризующееся упорным соблюдением диеты для достижения худобы. Примерно в 95% случаев это состояние встречается у женщин. Начинается чаще всего в подростковом возрасте. Клинические проявления включают значительную потерю веса, извращенное представление о собственной внешности и страх набора веса. Эти пациенты обычно чрезмерно озабочены едой, гиперактивны и являются обсессивно-компульсивными личностями. Сопутствующие симптомы представлены гипотермией, умеренной брадикардией, сухой кожей, запорами, а также симптомами гипоэстрогении.

Расстройство нейроэндокринной системы имеет сходные, однако более тяжелые проявления с функциональной гипоталамической аменореей. Выраженное снижение пульсации ГнРГ приводит к снижению секреции ФСГ и ЛГ, а также к снижению концентрации эстрадиола и к ановуляции. В результате тяжелого психологического и метаболического стресса активируется гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система. Циркадные ритмы надпочечниковой секреции не изменяются, однако продукция кортизола и содержание кортизола в плазме постоянно увеличиваются в ответ на увеличение секреции АКТГ. По сравнению со здоровыми лицами у таких пациенток значительно снижено содержание лептина в сыворотке крови, которое коррелирует с массой тела и удельной доле жира в организме. Повышение концентрации лептина в ответ на соответствующую диетотерапию приводит к повышению концентрации гонадотропинов.

Самостоятельно индуцированный голод, ассоциированный с анорексией, приводит к дополнительным эндокринным расстройствам. Например, нарушается метаболизм тиреоидных гормонов. Содержание ТТГ и T_4 находится на нижней границе нормы, в то время как концентрация T_3 снижена. Это объясняется снижением периферической конверсии T_4 в T_3 и увеличением конверсии T_4 в метаболически неактивную форму гормона, реверсивный T_3 — изменения, часто встречающиеся при других видах голода. Это может быть защитным механизмом снижения активности тиреоидных гормонов для уменьшения базальной метаболической активности в ответ на высокий уровень катаболизма.

Булимия возникает приблизительно у половины пациенток с анорексией и характеризуется как переедание с последующим индуцированным очищением. Далеко не все женщины с булимией имеют низкую массу тела, наоборот, чаще встречаются пациентки с нормальной массой тела. У них также выявляются различные нейроэндокринные расстройства (часто в меньшей степени по сравнению с пациентками с нейрогенной анорексией), приводящие к нарушениям менструального цикла. Концентрация лептина снижена по сравнению со здоровыми лицами, однако выше по сравнению с пациентками с анорексией. У них также встречаются изменения концентраций нейротрансмиттеров — выраженное снижение концентрации серотонина, которое может помочь объяснить часто сопутствующие психологические трудности.

Анорексия является угрожающим жизни заболеванием со значительным уровнем смертности вследствие возникающих метаболических расстройств. Пациентки с анорексией должны лечиться в стационаре как врачами-диетологами, так и психотерапевтами. У некоторых пациентов может потребоваться насильственное кормление. Если набора массы тела не происходит, то может понадобиться энтеральное или парентеральное питание. Так как анорексия является гипоэстрогенным состоянием и есть высокий риск развития остеопороза, то пациентки нуждаются в лечении половыми стероидами или в виде заместительной гормональной терапии, или в виде оральных контрацептивов.

Таким образом, гипоталамическая аменорея — это эндокринный синдром, который может возникать в результате расстройств питания и дефицита питательных веществ, которые приводят к тяжелым нарушениям репродуктивной системы. В зависимости от возраста начала заболевания развиваются те или иные его осложнения. Если гипоэстрогения развивается в 20 лет, может быть серьезно нарушена минерализация костной ткани, так как этот возраст является критическим для построения пика костной массы. Кроме того, если это состояние развивается в препубертате, возможна задержка роста и развития вторичных половых признаков.

В. Анатомические причины

Лишь небольшое количество аномалий центральной нервной системы могут приводить к расстройствам менструального цикла. Эти состояния включают дефекты развития, опухоли мозга и инфильтративные заболевания. Наиболее частым анатомическим повреждением, приводящим к задержке полового развития и аменорее, является краниофарингиома. Она образуется из кармана Ратке и может распространяться в гипоталамус, гипофиз и третий желудочек. Симптомы включают головную боль, потерю зрения и гипоэстрогению.

Инфильтративные заболевания, поражающие гипоталамус, неизвестны, однако могут быть следствием системных заболеваний, таких как саркоидоз, гистиоцитоз, гемохроматоз и лимфома. Для этих заболеваний аменорея не является первичным симптомом, однако при наличии этих патологических состояний может быть поврежден и гипоталамус, таким образом, их необходимо учитывать при дифференциальной диагностике аменореи.

ГИПОФИЗАРНАЯ АМЕНОРЕЯ

Существует несколько генетических мутаций, которые могут приводить к аменорее. Очень редко аутосомно-рецессивные мутации могут приводить

к дефициту ФСГ, ЛГ, ТТГ, пролактина или гормона роста. Клинические проявления могут включать задержку полового развития, гипоэстрогению и расстройство репродуктивной функции.

А. Генетические причины

Мутация рецептора к ГнРГ. Эти мутации первично являются компаундными гетерозиготными. Они затрагивают ГнРГрецептор-зависимую сигнальную трансдукцию. Фенотип этих пациентов не отличается от такового с изолированным дефицитом ГнРГ. Некоторые исследователи предполагают, что у женщин причиной изолированного дефицита ГнРГ является мутация рецептора к ГнРГ, так как у них не было выявлено мутаций в гене *KAL-1*. Частота выявления мутаций гена рецептора к ГнРГ у женщин составляет 2%. В семье, где есть другие пораженные лица, частота выявления составляет 7%.

К дефициту ЛГ и ФСГ и аменорее могут приводить и другие редкие мутации. Имеются сообщения о мутации гена β-субъединицы ФСГ, которые передаются по аутосомно-рецессивному пути и приводят к снижению концентрации ФСГ, эстрадиола и повышению концентрации ЛГ. Клинические проявления включают слабое развитие вторичных половых признаков и первичную аменорею. Были также описаны сочетанные варианты недостаточности тропных гормонов гипофиза. Мутации гена *PROP-1* приводят к дефициту гонадотропинов, ТТГ, пролактина и гормона роста. У этих пациентов отмечается отставание в росте, гипотиреоз, аменорея и задержка полового развития.

Б. Эндокринные нарушения

Гиперпролактинемия является одной из наиболее распространенных причин аменореи и составляет примерно 15–30% от всех случаев. В условиях отсутствия беременности или лактации, гиперпролактинемия практически всегда ассоциируется с заболеванием гипоталамо-гипофизарной системы. Нормальная секреция пролактина регулируется несколькими стимулирующими и ингибирующими факторами (см. главу 5). Секреция пролактина первично регулируется тонической секрецией дофамина, таким образом, любые гипоталамические расстройства его секреции или транспорта могут приводить к повышению концентрации пролактина. Помимо расстройств менструального цикла у этих пациенток может возникать галакторея. Гиперпролактинемия является частой причиной галактореи, и у 80% пациенток с аменореей и галактореей отмечается повышенная концентрация пролактина. Другими сопутствующими симптомами могут быть головная боль, бесплодие и остеопения.

Механизмы, по которым гиперпролактинемия вызывает бесплодие, до конца не выяснены. Исследования показали, что пролактин может воздействовать на репродуктивную систему несколькими путями. Рецепторы к пролактину были обнаружены в нейронах, продуцирующих ГнРГ, таким образом, пролактин может непосредственно угнетать секрецию ГнРГ. Другие исследователи утверждают, что повышение концентрации пролактина угнетает секрецию ГнРГ посредством повышения концентрации нейромодуляторов, таких как эндогенные опиоиды. Существует мнение, что повышенный уровень пролактина в сыворотке приводит к блокированию рецепторов к ГнРГ в гипофизе. Более того, пролактин может воздействовать на яичники, изменяя секрецию прогестерона и синтез эстрогенов. Наиболее изученные данные позволяют предположить, что гиперпролактинемия вызывает развитие аменореи, воздействуя непосредственно на секрецию ГнРГ.

Приблизительно у половины пациентов с гиперпролактинемией при помощи методов лучевой диагностики обнаруживаются признаки опухоли гипофиза. Наиболее часто встречается пролактинсекретирующая опухоль (пролактинома), составляющая приблизительно 40–50% от всех опухолей гипофиза. Пролактинома состоит в основном из лактотрофов, которые секретируют пролактин. Иногда эти образования могут секретировать пролактин и соматотропный гормон.

Наиболее распространенным методом диагностики пролактином является магнитно-резонансная томография (МРТ). Опухоли подразделяются на две группы в зависимости от размера: микроаденомы — менее 10 мм в диаметре и макроаденомы — более 10 мм. Пролактиномы наиболее часто располагаются в латеральных отделах аденогипофиза. Крайне редко микроаденома прорастает в окружающие ткани, включая твердую мозговую оболочку, кавернозный синус, или прилежащее основание черепа. Макроаденома может распространяться дальше за пределы турецкого седла и прорастать в окружающие структуры, например к зрительному перекресту или в сфеноидальный синус. Таким образом, макроаденомы чаще ассоциируются с тяжелыми головными болями, дефектами полей зрения и офтальмоплегией. Случаи прогрессирования

микроаденомы до макроаденомы достаточно редки, примерно 3–7%. Во время беременности риск увеличения микроаденомы достаточно низкий, однако возможность увеличения макропролактиномы возрастает до 25%.

Некоторые исследователи выявили зависимость между размером опухоли и концентрацией пролактина. Если концентрация пролактина меньше 100 нг/мл, скорее всего будет обнаружена микропролактинома, в то время как концентрация пролактина более 100 нг/мл свидетельствует о наличии макропролактиномы. Однако на практике эта зависимость не всегда подтверждается. Относительно низкая концентрация пролактина также может указывать на наличие функционально неактивной макроаденомы. Предполагается, что гиперпролактинемия является отражением сдавления ножки гипофиза опухолью, приводящего к снижению секреции дофамина и потере тонического подавления секреции пролактина. Опухоли могут также синтезировать гликопротеиды — ФСГ, ЛГ или их свободные альфа- или бета-субъединицы. Очень редко функционально активные опухоли могут возникать из других клеток гипофиза, что приводит к повышению синтеза соответствующих гормонов. При наличии макроаденомы необходимо проводить исследование ИРФ-1, ТТГ и кортизола в суточной моче для исключения других функционально активных аденом.

К задержке полового развития и аменорее могут также приводить опухоли внегипофизарной природы. Несмотря на то что краниофарингиомы наиболее часто располагаются в супраселлярной области, они также могут локализоваться интраселлярно. Эти опухоли не продуцируют гормоны, но могут препятствовать нормальной тонической регуляции секреции пролактина и таким образом вызывать постепенное повышение его концентрации.

Гиперпролактинемия обычно диагностируется при концентрации пролактина выше 20 нг/мл, однако пределы нормальной концентрации пролактина могут значительно варьировать в зависимости от лаборатории. Нормальное высвобождение пролактина происходит в соответствии с ритмами сна и бодрствования, повышение секреции может происходить во время стресса, физической нагрузки, стимуляции молочной железы и приема пищи. Таким образом, содержание пролактина необходимо определять утром натощак. Небольшое повышение концентрации пролактина может возникать при приеме оральных контрацептивов, нейролептиков, трициклических антидепрессантов, метоклопрамида, метилдопы и верапамила. Гиперпролактинемия также может наблюдаться при некоторых хронических заболеваниях, таких как цирроз и заболевания почек. Более того, к гиперпролактинемии могут приводить такие инфильтративные процессы, как гистиоцитоз и саркоидоз. Повышение концентрации пролактина может быть физиологическим состоянием. Во время беременности концентрация пролактина превышает базальную от 2 до 4 раз. Во время кормления концентрация пролактина в первые 7 дней не должна превышать 100 нг/мл, после 3 месяцев — 50 нг/мл. Если женщина не кормит грудью, то концентрация пролактина должна нормализоваться на 7 сутки после родов.

Постоянное повышение концентрации пролактина может отмечаться при первичном гипотиреозе. Примерно у 40% пациентов с первичным гипотиреозом отмечается небольшое повышение концентрации пролактина (25–30 нг/мл), а у 10% — более значительное. У пациентов с первичным гипотиреозом отмечается значительное повышение секреции тиреолиберина в гипоталамусе, которое приводит к повышению синтеза и секреции ТТГ и пролактина. У пациентов с длительно существующим первичным гипотиреозом может отмечаться увеличение размеров гипофиза за счет гипертрофии тиреотрофов и лактотрофов. Увеличение гипофиза и повышение концентрации пролактина при гипотиреозе может имитировать пролактиному. Таким образом, у всех пациентов с гиперпролактинемией необходимо тщательно исследовать функцию щитовидной железы.

Пролактинома является наиболее частой причиной длительной гиперпролактинемии. Всем пациентам с повышенной концентрацией пролактина для уточнения диагноза необходимо проводить повторное определение концентрации этого гормона. Дополнительно к гормональному исследованию крови нужно собрать клинический и фармакологический анамнез, также провести подробное обследование пациента для уточнения причины гиперпролактинемии. При сохранении гиперпролактинемии в течение нескольких определений или концентрации пролактина, превышающей 100 нг/мл, необходимо провести МРТ гипоталамо-гипофизарной области. Диагноз «микропролактинома» ставится на основании соответствующего заключения МРТ. При выявлении макроаденомы необходимо дополнительное гормональное исследование для исключения других функционально активных аденом

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

или гипопитуитаризма. Все пациенты с макроаденомой нуждаются в исследовании полей зрения.

Препаратами выбора при лечении пролактиномы являются агонисты дофамина. Препараты этой группы (бромокриптин, каберголин, перголид, квинаголид) очень эффективно снижают концентрацию пролактина. В результате лечения быстро снижается концентрация пролактина на 60–100%. Вслед за снижением концентрации пролактина у 60–100% женщин в течение 6 недель возобновляются менструации, через 1–3 месяца от начала лечения исчезает галакторея. Уменьшение размеров опухоли становится заметным обычно через 2–3 месяца после начала приема препарата, однако начинается уже через несколько дней после начала терапии. Экстраселлярные части аденомы оказываются особенно чувствительными к медикаментозному лечению, что объясняет быстрое уменьшение таких симптомов, как нарушение зрения или офтальмоплегия, на фоне лечения. Пациенткам с микроаденомами, проявляющимися только расстройствами менструального цикла, можно рекомендовать динамическое наблюдение без приема агонистов дофамина. В некоторых случаях возможно назначение оральных контрацептивов для контроля над регулярностью менструального цикла или для защиты костной ткани от развития остеопороза. Однако отдаленные последствия длительно существующей гиперпролактинемии остаются невыясненными. Если при микроаденоме назначается прием агонистов дофамина, лечение должно быть длительным. Если лечение оказывается эффективным, то доза препарата может быть снижена и отменена после наступления менопаузы. В противоположность этому, при наличии макроаденомы лечение должно проводиться неопределенно долго. Всем пациентам с пролактиномой должны проводиться регулярно МРТ, исследование полей зрения и определение концентрации пролактина в сыворотке крови.

В качестве альтернативы медикаментозному лечению выступает транссфеноидальная аденомэктомия, после которой возникает немедленное исчезновение симптомов заболевания. Однако количество успешных операций и рецидивов значительно варьирует и зависит от размеров опухоли и глубины ее прорастания. Чем больше и глубже прорастает опухоль, тем меньше шансов на ее полное удаление и тем выше частота рецидивов. В целом, ремиссия после хирургического лечения микроаденом наблюдается в 70% случаев, а для макроаденом — в 40% случаев. Частота рецидивов при хирургическом лечении обычно составляет приблизительно 50%. Хирургическое лечение является хорошей альтернативой в тех случаях, когда опухоль не чувствительна к медикаментозному лечению. Оперативное лечение является методом выбора при опухолях, не секретирующих пролактин. Осложнениями хирургического лечения могут быть инфекция, несахарный диабет, пангипопитуитаризм. Перед проведением оперативного лечения необходимо пройти полное тестирование функции аденогипофиза.

В. Анатомические причины

Разрушение аденогипофиза. Аменорея может возникать не только вследствие новообразований гипофиза, но и в результате его разрушения. Инфильтративные процессы, поражающие гипоталамус, могут распространяться и на гипофиз. К гипопитуитаризму может приводить редкое заболевание — лимфоцитарный гипофизит, развивающееся в послеродовом периоде. При возникновении ишемии или некроза гипофиза в следствие кровоизлияния в него в послеродовом периоде развивается синдром Шиена, или, так называемая, болезнь Симмондса. Так как при этом поражается весь гипофиз, чаще всего развивается недостаточность более одного или всех гормонов. Наблюдения показали, что сначала снижается секреция гонадотропинов, затем гормона роста и пролактина, однако все это довольно вариабельно.

ОВАРИАЛЬНАЯ АМЕНОРЕЯ

Физиологический период в жизни женщины, когда прекращаются менструации и снижается функция яичников, определяется как менопауза. Считается, что причиной этого является истощение фолликулов яичников. Ранней менопаузой принято считать истощение яичников в возрасте до 40 лет, такое состояние встречается в 1% случаев. В этиологии раннего истощения яичников может играть роль генетический фактор. Было выявлено несколько мутаций, которые включают дефекты рецепторов к гормонам и синтеза стероидов. Другими потенциальными причинами могут быть аутоиммунный процесс, ятрогенное повреждение яичников или идиопатическое истощение яичников. Наиболее тяжелые формы первичной яичниковой недостаточности проявляются отсутствием половых признаков и возникают в результате агенезии или дисгенезии гонад (см. гл. 15). Более легкие формы могут проявляться нарушением фертильности.

Другими причинами яичниковой аменореи могут быть повторные ановуляции. Кроме менопаузы — это наиболее распространенная причина аменореи. Хроническая ановуляция может быть результатом расстройства гипоталамо-гипофизарной системы и рассматривалась выше. Причины яичниковой недостаточности и ановуляции будут рассматриваться ниже.

Яичниковая недостаточность диагностируется на основании клинической картины и повышения концентрации ФСГ (>40 МЕ/л). Это состояние может возникнуть на любом этапе развития, включая эмбриогенез. Если это возникает раньше 40 лет, то определяется как преждевременное истощение яичников. Наличие или отсутствие вторичных половых признаков указывает на наличие активности яичников в анамнезе. Наиболее частой причиной гипергонадотропной аменореи и отсутствия вторичных половых признаков являются аномалии развития яичников, которые выявляются более чем в половине случаев. Если гонады совсем не развились — это называется **агенезией гонад**. Кариотип этих пациенток 46, XX, а причина этого заболевания не ясна. Если имеются гонады в виде тяжей, это свидетельствует об их частичном развитии — такое состояние называют **дисгенезией гонад**. Кариотип этих пациенток может быть нормальным, однако более вероятно наличие альтераций в половых хромосомах.

Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ)

А. Генетические причины ПНЯ

Для существования ооцитов во время эмбриогенеза необходимо наличие двух интактных половых хромосом, которые обеспечивают потерю фолликулов. Это означает, что для нормального функционирования некоторых генов на Х-хромосоме необходимы две интактные аллели. Синдром Тернера является классическим примером полного отсутствия одной Х-хромосомы. Синдром проявляется низкорослостью, половым инфантилизмом, аменореей и дисгенезией яичников. Это хорошо изученное заболевание встречается в 1:2000–1:5000 случаев рождения девочек. Синдром Тернера ассоциируется с рядом фенотипических отклонений, таких как перепончатая шея, широкая грудная клетка, низкий рост волос, кардиоваскулярные и почечные аномалии. Интересно отметить, что менее чем у половины пациентов обнаруживается кариотип 45, Х. У большинства встречается мозаичный кариотип 45, Х/46, ХХ. У этих пациенток варьирует степень тяжести проявлений синдрома Тернера вплоть до наличия вторичных половых признаков и менструаций в анамнезе. В литературе имеются даже несколько сообщений о наступлении беременности у этих пациенток.

Термином **смешанная дисгенезия гонад** принято называть хромосомную анеуплодию с компонентом Y-хромосомы. Наиболее частой является мозаичная схема, которая ассоциируется с синдромом Тернера (45, Х/46, ХY). У этих пациентов могут присутствовать участки тестикулярной ткани и неопределенное строение наружных гениталий. Если у этих пациентов тестикулярной ткани достаточно для выработки антимюллерова гормона, то у них возможны аномалии развития внутренних гениталий. Тех пациентов, у которых присутствуют как вольфовы, так и мюллеровы структуры, называют **истинными гермафродитами**. Интересно отметить, что у большинства истинных гермафродитов кариотип 46, ХХ, однако может встречаться 46, ХY или 46, ХХ/46, ХY.

Пациенты с дисгенезией гонад могут иметь нормальный фенотип, и заболевание манифестирует в виде задержки полового развития и аменореи. У них обычно имеются нормальные мюллеровы структуры и зачатки гонад. В некоторых случаях у них возможно наличие матричного кариотипа, включающего 46, ХY (синдром Сваера). У лиц с мужским кариотипом, но женским фенотипом, скорее всего, развилась тестикулярная недостаточность до начала развития наружных и внутренних половых органов. Если дисгенетичные гонады содержат Y-хромосомы или ее фрагмент, повышается риск их дальнейшей малигнизации на 10–30%, риск еще выше при наличии мутации в гене *SRY*. Эти опухоли могут быть гормонально активными. У девочек со смешанной дисгенезией гонад клиническим маркером развития опухоли может быть внезапное начало пубертата. При постановке такого диагноза показано удаление гонад.

Термином «преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ)» называют яичниковую недостаточность, сформировавшуюся после пубертата в возрасте до 40 лет. Так как полное отсутствие Х-хромосомы приводит к дисгенезии гонад, ген, ответственный за развитие преждевременной яичниковой недостаточности, скорее лежит в локусе, отвечающем за инактивацию Х-хромосомы. У млекопитающих, чтобы нивелировать разницу

между особями мужского и женского пола в числе X-сцепленных генов, инактивация X-хромосомы происходит во всех клетках. Дальнейшие исследования показали, что терминальная делеция в Xp приводит к развитию классических стигм синдрома Тернера, в то время как другие делеции в Xp или Xq приводят к расстройствам репродуктивной системы различной степени тяжести. Большинство генов, ответственных за фолликулогенез, располагаются на длинном плече X-хромосомы. При помощи животных моделей с выключенными рецепторами было показано, что на X-хромосоме имеются некоторые регионы, включая POF1 и POF2, которые оказывают влияние на развитие яичников (рис. 14.10).

Некоторые исследования показали, что делеции, происходящие в непосредственной близости от центромеры X-хромосомы, проявляются наиболее тяжелыми расстройствами, к которым относится полное отсутствие пубертата. В отличие от этого, делеции в дистальных участках X-хромосомы могут проявляться ранним половым развитием и бесплодием. Примером дистальной мутации длинного плеча X-хромосомы является мутация в гене *FMR1*. Была описана связь между пермутацией в гене

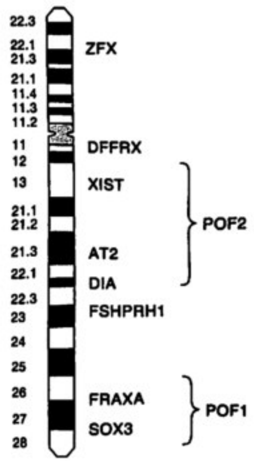


Рис. 14.10. Гены-кандидаты X-хромосомы, ответственные за преждевременную яичниковую недостаточность (ПНЯ). (Перепечатано с разрешения из *Davidson R.M., Davis C.J., Conway G.S.*: The X chromosome and ovarian failure. Clin Endocril. 1999; 51: 673.)

FMR1 и гене преждевременной недостаточности яичников (*POF*). Пермутации в гене *FMR1* встречаются у 2–3% пациентов со спорадической ПНЯ, частота может достигать 15% в случаях семейной формы заболевания. Несмотря на то что на X-хромосоме расположено большое число ответственных за овариогенез генов, у большинства пациентов с ПНЯ никаких мутаций X-хромосомы не выявлено.

Аутосомно-рецессивные варианты наследования мутаций, приводящие к развитию ПНЯ, встречаются крайне редко. Были выявлены мутации в гене рецептора к ФСГ, которые сопровождаются вариабельными клиническими проявлениями: от отсутствия вторичных половых признаков до нормального развития и ранних репродуктивных расстройств. Частота этих мутаций колеблется, однако наиболее часто они встречаются в финской популяции (1%). В Северной Америке не было выявлено ни одного случая таких мутаций. У пациентов с нормальным пубертатом и аменореей очень редко можно встретить мутацию в гене-рецепторе к ЛГ. Мутации в генах, участвующих в стероидогенезе, также могут приводить к преждевременной недостаточности яичников. Это такие ферменты, как CYP17α и ароматаза. У пациентов с мутацией CYP17α может быть кариотип как 46, XX, так и 46, XY. У них имеется сходный фенотип за исключением того, что у пациентов с 46, XY отсутствуют мюллеровы структуры, так как антимюллеров гормон вырабатывается в яичках. У пациентов с дефицитом ароматазы отмечается неопределенное строение половых органов и клиторомегалия. Было выявлено еще несколько аутосомных генетических мутаций, которые, возможно, играют роль в развитии яичников. Однако, в настоящее время, большинство случаев ПНЯ у лиц с половым развитием не связаны ни с какими специфическими генетическими мутациями (см. глава 15).

Б. Аутоиммунные причины ПНЯ

Аутоиммунная деструкция яичников — еще одна вероятная причина возникновения ПНЯ. Этот диагноз достаточно трудно установить, если он не является одним из проявлений аутоиммунного полигландулярного синдрома (см. главу 3). Косвенным подтверждением диагноза может быть высокая частота сопутствующих аутоиммунных заболеваний — имеются примерно у 20% пациентов с ПНЯ и более. Наиболее часто ПНЯ встречается в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом. Кроме того, ПНЯ встречается у 10–20% пациентов с аутоиммунным

поражением надпочечников. С другой стороны, у 2–10% пациентов с идиопатическим ПНЯ развивается надпочечниковая недостаточность.

Диагноз аутоиммунного ПНЯ часто основывается на наличии другого аутоиммунного заболевания или выявления аутоантител. Наиболее часто выявляются аутоантитела к щитовидной железе. Однако антитиреоидные антитела выявляются у 15–20% женщин репродуктивного возраста. Некоторые исследователи предлагают определять специфические антиовариальные антитела. Тем не менее точных методик определения подобных антител не отработано, и проводить их рутинное определение не рекомендуется. Даже если нет точного диагноза, пациентки с подозрением на ПНЯ должны регулярно проходить обследование щитовидной железы. Кроме того, необходимо исключить у этих пациенток аутоиммунный полигландулярный синдром и, особенно, надпочечниковую недостаточность. У пациентов высокого риска диагностика болезни Аддиссона проводится при помощи провокационного теста с АКТГ или определения аутоантител к надпочечникам.

В. Ятрогенные причины ПНЯ

Ятрогенные причины включают лучевую терапию, химиотерапию, кровоизлияние в яичник в результате перекрута или хирургического вмешательства. Риск развития ПНЯ в результате лучевой терапии прямо пропорционален возрасту пациента. Если доза излучения превышает 800 Гр, недостаточность яичников разовьется у всех женщин. Очень эффективной профилактической мерой для сохранения функции яичников оказалась транспозиция яичников во время облучения малого таза. Таким образом, всем пациенткам, желающим сохранить детородную функцию, необходимо подвергнуться этой процедуре перед проведением лучевой терапии. Временную или постоянную недостаточность яичников может вызвать химиотерапия, особенно с применением алкилирующих препаратов. Исследования показали, что во время лечения аменорея возникает в 50–100% случаев, и приблизительно в 40% возникает стойкая менопауза. Больше шансов на восстановление репродуктивной функции после химиотерапии имеют пациентки молодого возраста. После 40 лет вероятность восстановления овариальной функции составляет 10%. Модификация химиопрепаратов и продолжительности лечения дают возможность надеяться на меньшую травматичность этого метода лечения.

Г. Синдром резистентных яичников

Синдром резистентных яичников — редкая причина гипергонадотропной аменореи, связанная с наличием нескольких нестимулированных фолликулов. У этих пациентов нет в анамнезе овуляторной дисфункции, присутствуют вторичные половые признаки и симптомы гипоэстрогении. Этот диагноз появился в то время, когда для определения причины дисфункции яичников проводили их биопсию. Однако такое определение синдрома резистентных яичников принято не везде. Действительно, в некоторых исследованиях этот диагноз ставят пациенткам, у которых в прошлом была нормальная овуляторная функция, однако в последствии развилась клиническая картина, предполагающая резистентность яичников. Такая схема более характерна для старения яичников и уменьшения фолликулярного запаса.

Причина этого состояния не ясна. Гистологические исследования биопсийного материала не выявляют плазматических клеток или лимфоцитарной инфильтрации, которые бы указывали на аутоиммунную причину заболевания. Наличие небольшого числа фолликулов указывает на то, что причиной ПНЯ является не разрушение фолликулов. В некоторых исследованиях было высказано предположение, что антителами блокируются рецепторы к гонадотропинам, однако окончательного заключения по этому поводу еще нет.

Диагноз ставится на основании результатов биопсии яичника. Однако современные рекомендации по обследованию пациенток с аменореей не включают хирургическое вмешательство для постановки диагноза. Таким образом, диагноз ставится методом исключения. Если у пациентки отсутствуют аутоиммунные заболевания и не было ни одной овуляции в анамнезе, должно быть проведено кариотипирование для исключения хромосомной аномалии. У пациенток с нормальным кариотипом без проведения биопсии трудно дифференцировать ПНЯ от синдрома резистентных яичников. Усовершенствование УЗ-методики позволит определять диаметр фолликулов и подсчитывать количество антральных фолликулов для дифференциальной диагностики этих состояний.

Д. Заключение

Более чем у половины пациенток с ПНЯ причина заболевания не установлена. Возраст дебюта ПНЯ может быть своеобразным уточняющим фактором.

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

По определению, менопаузе предшествует угасание репродуктивной функции. Предполагается, что интервал между окончанием фертильного периода и менопаузой составляет приблизительно 10 лет, мы также знаем, что примерно у 10% женщин менопауза наступает в возрасте 46 лет и только у 1% в возрасте 40. Таким образом, у тех женщин, у которых менопауза должна наступить в 45 лет, в 35 лет начинается постепенное угасание репродуктивной функции вплоть до ее прекращения. Безусловно, это является проблемой для тех женщин, которые задержались с деторождением. В нескольких исследованиях были описаны статистически значимые ассоциации между матерью и дочерью, близнецами и сестрами. В нескольких исследованиях были выявлены новые гены, участвующие в физиологии яичников. Возможно, что эти исследования помогут в лечении и снижении частоты бесплодия. По крайней мере эти исследования помогут лучше изучить индивидуальные факторы, предрасполагающие к бесплодию.

Всем пациенткам с ПНЯ необходимо рекомендовать комбинированную заместительную гормонотерапию. Риск рака молочной железы у пациенток с ПНЯ, принимающих ЗГТ, сопоставим с таковым у женщин такого же возраста с интактными яичниками. Пациенткам без вторичных половых признаков первично назначается монотерапия эстрогенами в низких дозах с последующим титрованием в течение 3–6 месяцев (см. главы 15 и 16). Смотри далее — лечение менопаузы.

АНОВУЛЯЦИЯ

Хроническую ановуляцию можно определить как повторные неудавшиеся овуляции, при которых жизнеспособная яйцеклетка остается внутри яичника. Ановуляция является наиболее частой причиной аменореи у женщин в репродуктивном возрасте. Существует несколько причин ановуляции. Случаи, связанные с расстройствами гипоталамической и гипофизарной регуляции, уже рассматривались выше, и не будут обсуждаться в этой главе. Причиной ановуляции могут быть периферические эндокринопатии, вызывающие гормональный дисбаланс — в основном повышение андрогенов или эстрогенов — и приводящие к нарушению механизмов обратной связи и отсутствию овуляции. Ниже более подробно рассматриваются эти периферические эндокринные расстройства.

Гиперандрогения и ановуляция

А. Синдром поликистозных яичников (СПКЯ)

Ановуляция, происходящая на фоне гиперандрогении, является причиной аменореи более чем в 30% случаев и составляет до 75% всех вариантов ановуляции. Чаще всего это происходит в результате синдрома поликистозных яичников. Количество случаев СПКЯ зависит от критериев диагностики этого синдрома. Несмотря на то что существуют значительные разногласия по поводу определения, большинство исследователей до настоящего времени основываются на диагностических критериях Национального института национального здоровья по детству и развитию человека (NIH-NICHD) 1990 года (см. табл. 14.4). В этом определении основными особенностями СПКЯ считаются гиперандрогения и ановуляция. Критерии диагноза включают дисфункцию овуляции с очевидной гиперандрогенией, клинической или лабораторно подтвержденной, в отсутствие других явных причин гиперандрогении. Согласно этим критериям, при отсутствии других заболеваний частота гиперандрогенной хронической ановуляции достигает 4–6% и является самым распространенным эндокринным нарушением среди женщин репродуктивного возраста. Однако в 2003 году диагностические критерии СПКЯ были пересмотрены на Роттердамском конгрессе (табл. 14.4). Нынешние критерии охватывают еще более широкий спектр дисфункции яичников, чем предыдущие. Некоторые эксперты критикуют новый подход к диагностике, так как заболевание теперь можно диагностировать у гораздо большего числа пациенток, в том числе у женщин с овуляторными циклами на фоне гиперандрогении, и наоборот — с ановуляцией, но без сопутствующей гиперандрогении. Это противоречит определению 1990 года, согласно которому необходимо *сочетание* ановуляции и гиперандрогении. Несмотря на то что на основании пересмотренных критериев в группу с СПКЯ включают женщин с овуляторными циклами, далее обсуждение будет посвящено лишь случаям СПКЯ с ановуляцией.

Таблица 14.4. Пересмотренные диагностические критерии СПКЯ[1]

Критерии 1990 года (оба — 1 и 2)
1. Хроническая ановуляция
2. Клинические и биохимические признаки гиперандрогении, исключение другой возможной этиологии гиперандрогении
Пересмотренные критерии 2003 года (2 из 3)
1. Олиго- или ановуляция
2. Клинические и биохимические признаки гиперандрогении
3. Поликистозные яичники и исключение других возможных причин (ВДКН, андроген-продуцирующие опухоли, синдром Кушинга)

[1] Данные из принятого в 2003 года консенсуса по диагностическим критериям и долгосрочным факторам риска, связанным с СПКЯ.

У женщин с диагностированным СПКЯ в 50% случаев встречается ожирение, и у большинства пациенток выявляются поликистозные яичники при УЗИ (см. ниже). В основе клинической картины заболевания лежат различные биохимические расстройства, включающие повышение концентраций циркулирующего общего и свободного тестостерона, ДГЭА-С и инсулина, а также снижение концентрации ГСПГ и повышение соотношения ЛГ/ФСГ. Однако эти нарушения обнаруживаются далеко не у всех пациенток. Фактически, у 40% женщин с гирсутизмом отмечается повышение содержания общего тестостерона, и у 30–70% — ДГЭА-С. Достоверным диагностическим критерием не является и увеличение частоты пульсации ЛГ наряду с низкой или нормальной секрецией ФСГ (соотношение ЛГ/ФСГ). Несмотря на то что повышение соотношения ЛГ/ФСГ часто встречается у женщин с СПКЯ с нормальной массой тела, у пациенток с ожирением это соотношение в половине случаев не превышает нормальные значения. Важным фактором, приводящим к погрешностям в определении ЛГ, также является короткий период полураспада ЛГ (примерно 20 мин). Недавно гиперинсулинизм рассматривался как основной фактор в патогенезе СПКЯ (см. ниже). Частота обнаружения инсулинорезистентности среди пациенток с СПКЯ может достигать 50–60%, при этом в общей популяции она составляет 10–25%. Однако существуют сложности определения инсулинорезистентности. Отчасти эти трудности связаны с тем, что не существует единого универсального определения — что такое инсулинорезистентность, а также нет стандартизованных лабораторных методик. Кроме того, базальная концентрация инсулина может варьировать в зависимости от популяции и массы тела. Например, инсулинорезистентность в той или иной степени может быть диагностирована у 60% женщин с нормальными овуляторными циклами и ожирением. Тем не менее есть убедительные доказательства того, что у женщин с нормальной массой тела и с ожирением в сочетании с СПКЯ степень инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии выше, чем у женщин такой же массы тела без СПКЯ.

В настоящее время увеличивается количество свидетельств в пользу генетического компонента в этиологии СПКЯ. Было выделено несколько генов-кандидатов, включая гены, вовлеченные в стероидогенез и углеводный обмен, однако их связь с СПКЯ не была окончательно доказана. Синдром поликистозных яичников является гетерогенным заболеванием, таким образом его причинами могут стать и различные генетические аномалии, и факторы окружающей среды.

1. Диагностика СПКЯ. Диагностика обычно основывается на клинических симптомах (нерегулярный менструальный цикл, акне, гирсутизм), при биохимическом и ультразвуковом исследованиях также могут быть получены дополнительные данные. У всех пациенток с СПКЯ должны быть исключены известные причины гиперандрогении и ановуляции (андроген-секретирующие опухоли, дисфункция надпочечников и щитовидной железы, гиперпролактинемия).

В большинстве случаев, симптомы СПКЯ появляются в перипубертатном периоде, обычно в виде преждевременного полового оволосения и нерегулярности менструального цикла, которая сохраняется в течение всего репродуктивного периода. Тем не менее диагноз может быть не установлен, так как в течение первых 5 лет после менархе у девушек могут наблюдаться нерегулярные циклы. В подростковом возрасте может помочь установить диагноз СПКЯ ультразвуковое исследование у детей, так как вероятность формирования нормальной морфологической структуры яичников при сохранении нерегулярности менструаций крайне мала.

Поликистозные яичники обычно увеличены и характеризуются наличием в них 10 кистозных образований и более диаметром от 2 до 8 мм, находящихся в подкапсулярном слое яичника и формирующих так называемое «жемчужное ожерелье». Увеличение размеров яичника и смещение фолликулов в сторону периферии может объяснять-ся гиперплазией стромы. Строма содержит хилусные клетки и вторичные интерстициальные клетки (клетки теки), которые синтезируют андрогены.

Поликистозные яичники часто обнаруживаются у женщин с клиническими признаками гиперандрогении вне зависимости от наличия менструальных расстройств. Этот факт говорит о том, что овариальная гиперандрогения может развиваться

на фоне овуляторных циклов и может рассматриваться в спектре СПКЯ при выявлении поликистозных изменений яичников. Однако обнаружение поликистозных яичников еще не является доказательством наличия СПКЯ. Морфологические признаки поликистозных яичников имеются у 20% здоровых женщин. Более того, морфогенез поликистозных яичников не является прерогативой СПКЯ, так как он встречается и при других патологических состояниях (врожденная гиперплазия надпочечников, ВИЧ-инфицирование, эпилепсия и т.д.).

Общим клиническим симптомом, характерным для гиперандрогении, является гирсутизм — избыточный рост волос у женщин в зонах, характерных для мужского оволосения. Наиболее часто поражается лицо (бакенбарды, усы и борода), грудная клетка, белая линия живота или внутренняя поверхность бедер. Характеристика и распределение оволосения зависит также от этнических и расовых факторов. Другим проявлением гиперандрогении могут быть акне.

В постановке диагноза СПКЯ определение концентрации тестостерона в сыворотке играет ограниченную роль. Концентрация тестостерона в сыворотке может оставаться в пределах референсных значений у большинства пациенток с выраженными клиническими симптомами гиперандрогении, однако на этом основании нельзя исключить диагноз СПКЯ. Существует когорта женщин с аменореей (например, азиатки), у которых гиперандрогения не сопровождается выраженной клинической симптоматикой, скорее всего, из-за относительной нечувствительности к циркулирующим андрогенам. У этих женщин определение концентрации андрогенов выполняют для выяснения причин аменореи. Чаще всего измерение концентрации тестостерона и ДГЭА-С применяют для исключения других причин ановуляции на фоне гиперандрогении, таких как неклассический вариант врожденной дисфункции коры надпочечников и андрогенсекретирующие опухоли (см. ниже).

Другой вариант гирсутизма — это так называемый идиопатический гирсутизм; такой диагноз можно поставить только после исключения всех других заболеваний, при наличии регулярного менструального цикла, нормальной концентрации андрогенов в крови и отсутствии поликистозных изменений яичников при УЗИ. Это распространенное явление возникает чаще всего в некоторых этнических группах, наиболее часто среди населения в районе Средиземноморья. Предполагается, что причиной гирсутизма в таких случаях является повышение активности 5α-редуктазы (повышение чувствительности) волосяной луковицы.

2. Механизм ановуляции. Механизм ановуляции при СПКЯ остается не до конца ясным. Совершенно очевидно, что увеличивается количество преантральных фолликулов, и при этом происходит задержка развития фолликулов. Также известно, что развитие преантральных фолликулов не полностью зависит от гормональной регуляции. Большинство фолликулов при СПКЯ сохраняет способность к стероидогенезу и продукции эстрогенов и прогестерона. Интересно отметить, что у женщин с СПКЯ в избытке вырабатываются не только андрогены, но и эстрогены (эстрон).

Наиболее характерным признаком СПКЯ является функциональное расстройство секреции ЛГ. В некоторых исследованиях было показано, что возрастает частота, амплитуда и средняя концентрация ЛГ. Аберрации в секреции ЛГ могут быть следствием повышенной чувствительности гипофиза и усиленной выработки ГнРГ гипоталамусом. В нормальных условиях фолликулы начинают реагировать на стимуляцию ЛГ при достижении размера 10 мм в диаметре. Однако при СПКЯ на стимуляцию ЛГ начинают реагировать фолликулы гораздо меньших размеров, что может приводить к неправильной конечной дифференцировке клеток гранулезы и неадекватному развитию фолликула. Было высказано предположение, что в клетках теки в ответ на стимуляцию ЛГ увеличивается экспрессия ферментов, участвующих в стероидогенезе, в это время клетки гранулезы остаются резистентны к ФСГ (см. ниже). Повышение концентрации ЛГ и относительная гиперинсулинемия, присутствующие у некоторых пациенток с СПКЯ, синергично потенцируют нарушение фолликулогенеза. Несмотря на то что гиперандрогения является одним из диагностических критериев СПКЯ, ее непосредственное влияние на фолликулогенез до конца непонятно. Считается, что андрогены усиливают влияние ЛГ и инсулина на созревание фолликула. Кроме того, возможно, что избыток эстрогенов по механизму отрицательной обратной связи ингибирует секрецию ФСГ, и таким образом препятствует дальнейшему развитию фолликулов.

Большинство экспертов придерживаются мнения, что гиперандрогения является основным патогенетическим фактором в развитии СПКЯ. В яичниках андрогены синтезируются в основном клетками теки, которые окружают фолликул,

и в меньшей степени интерстициальными клетками стромы (см. выше). Считается, что ключевым энзимом, необходимым для синтеза яичниковых андрогенов, является комплекс CYP-17α. В нормальных условиях большая часть андрогенов, вырабатываемых в клетках теки, диффузно проходит через слой клеток гранулезы, где они быстро превращаются в эстрогены, как показано на рис. 14.7 и 14.11 (теория двух клеток). Внутренний контроль синтеза андрогенов в яичниках осуществляется интраовариальными факторами и гормонами (см. раздел «Овариальный стероидогенез» в начале данной главы). Скорее всего, причиной СПКЯ является расстройство регуляции гормональной продукции.

Несколько исследований показало, что у женщин с СПКЯ в ответ на различные стимуляции отмечается повышенная выработка андрогенов. Например, у женщин с подтвержденным СПКЯ в ответ на введение агонистов ГнРГ или ХГЧ отмечалось значительное повышение содержания 17-гидропрогестерона, возможно, в результате повышения активности CYP-17α. Данные этого исследования были подтверждены исследованиями in vitro, при которых измерялась концентрации андростендиона, 17-гидропрогестерона и прогестерона в культивированных клетках теки из поликистозных яичников Концентрации этих гормонов были повышены в 20, 10 и 5 раз соответственно по сравнению с контрольными клетками. Дополнительные исследования показали, что увеличивается экспрессия генов, кодирующих CYP-17α-гидроксилазу, P450scc, рецепторы ЛГ и StAR. Эти данные отражают общее увеличение активности стероидогенеза. Это состояние усугубляет гипертрофия клеток теки, которая отмечается у пациенток с СПКЯ.

В некоторых исследованиях в качестве патогенетических факторов СПКЯ были рассмотрены внутрияичниковые модуляторы. Было выявлено, что в фолликулярной жидкости поликистозных яичников повышаются концентрации ИРФ-связывающих белков (ИРФСБ), особенно ИРФСБ-2 и ИРФСБ-4. Эти белки могут действовать местно, приводя к снижению концентрации свободного ИРФ-2 и таким образом уменьшая

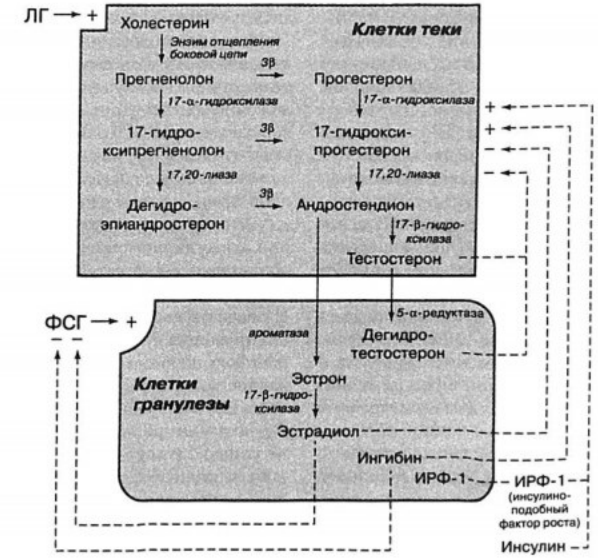


Рис. 14.11. Регуляция синтеза половых стероидов в теке и гранулезных клетках яичников. Некоторые эндокринные и паракринные факторы, такие как инсулин, инсулиноподобные факторы роста, совместно с ЛГ стимулируют секрецию андрогенов путем активации 17-α-гидроксилазы. (Перепечатано с разрешения из *Ermann D.A., Barnes R.B., Rosenfield R.L.*: Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. Endocr Rev. 1995; 16: 322.)

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

влияние ФСГ на клетки гранулезы. С другой стороны, в клетках гранулезы может снижаться количество рецепторов к инсулину, как результат гиперинсулинемии. Это лишает клетки гранулезы действия ИРФ-2, синергиста ФСГ, и приводит к относительной нечувствительности к ФСГ. Как возможный кандидат рассматривается также ингибин, так как у большого количества женщин с СПКЯ отмечается подавление активности ФСГ. Однако не выявлено убедительных данных, подтверждающих участие ингибина в развитии СПКЯ, его влияние минимально. Длительное время одним из наиболее важных факторов развития СПКЯ считали фоллистатин, активин-связывающий протеин. Его участие рассматривали в первую очередь, так как основной функцией активина является снижение продукции андрогенов и усиление экспрессии ФСГ. Однако все текущие исследования не выявили существенной зависимости между фоллистатином и СПКЯ.

В патогенез СПКЯ в некоторых случаях могут быть вовлечены надпочечники. Эта взаимосвязь кажется вероятной, так как андрогены надпочечников в яичниках могут превращаться в более активные формы. Более того, у значительного числа пациенток с гиперплазией надпочечников обнаруживаются поликистозные яичники. В нескольких исследованиях было показано, что у 25–60% пациенток с СПКЯ отмечается повышение концентрации ДГЭА-С. Однако концентрация АКТГ у пациенток с СПКЯ остается в пределах референсных значений. Интересно, что в ответ на введение экзогенного АКТГ описано повышение концентраций андростендиона и 17α-гидроксипрогестерона. На основании этих данных было высказано предположение о том, что в основе СПКЯ лежит аномалия CYP-17α как в яичниках, так и в надпочечниках. Однако теорию дисфункции CYP-17α в надпочечниках поддерживают очень немногие данные. Кроме того, было показано, что продукцию андрогенов надпочечниками могут стимулировать сами стероиды яичников, однако дополнительные данные исследований позволили предположить, что состояние яичника не является первичной причиной гиперактивности надпочечников. Основная роль, какую надпочечниковые андрогены играют в период становления полового развития, не изучена до конца в качестве патогенетического фактора СПКЯ.

3. Гиперинсулинемия и СПКЯ. Взаимосвязь между инсулином и гиперинсулинизмом основывается на нескольких наблюдениях. Эта ассоциация может быть продемонстрирована у девочек перипубертатного возраста, у которых преждевременное пубархе чаще всего ассоциируется с инсулинорезистентностью, а не с врожденной дисфункцией коры надпочечников или гиперандрогенемией. Существует множество сообщений о том, что с выраженной инсулинорезистентностью связан черный акантоз — гиперпигментация кожи в местах трения. У некоторых из этих пациенток можно обнаружить гиперандрогению и ановуляцию. Взаимосвязь была установлена, когда обнаружили корреляцию между степенью гиперинсулинемии и выраженностью гиперандрогении. Дальнейшие исследования показали, что гиперинсулинемия часто встречается у пациенток с СПКЯ.

Было показано, что гиперинсулинемия представляет из себя резистентность к инсулину и что возникает это из-за дефекта пострецепторного сигнального пути. Частота встречаемости и степень выраженности гиперинсулинемии у женщин с СПКЯ повышается при ожирении. Несмотря на то что у большинства пациенток с СПКЯ имеются признаки резистентности к инсулину, у некоторых женщин их нет. Резистентность к инсулину может определяться также у худых женщин с СПКЯ.

Инсулин может вызывать гиперандрогению несколькими различными путями, при этом до конца механизм не изучен. Было высказано предположение, что инсулин оказывает стимулирующее действие на CYP-17α. В моделях in vitro определяется, что инсулин может непосредственно влиять на яичники. Было показано, что на яичниках располагаются рецепторы к инсулину и ИРФ. В нескольких исследованиях сообщалось о том, что инсулин стимулирует синтез яичниковых эстрогенов, андрогенов и прогестерона, и этот эффект значительно усиливается под влиянием гонадотропинов. Назначение полным женщинам с СПКЯ препаратов, повышающих чувствительность тканей к инсулину (метформин или тиазолидиндион), приводит к снижению концентрации 17α-гидроксипрогестерона, что в свою очередь снижает активность CYP-17α. Однако у здоровых женщин введение инсулина не привело к повышению концентрации тестостерона, а назначение препаратов сенсетайзеров инсулина не повлияло на концентрацию андрогенов. Эти наблюдения позволяют предположить, что инсулин является скорее медиатором, чем предрасполагающим фактором.

Взаимосвязь между инсулином и продукцией андрогенов надпочечником менее ясна. Некоторые исследования показали, что инсулин увеличивает секрецию 17α-гидроксипрогестерона и ДГЭА-С в ответ на стимуляцию АКТГ. В других исследованиях было показано, что в ответ на болюсное введение инсулина здоровым мужчинам и женщинам происходит снижение концентрации ДГЭА-С в сыворотке крови. Более того, когда женщинам с СПКЯ назначались препараты, повышающие чувствительность тканей к инсулину, у них отмечалось снижение концентрации ДГЭА-С. Несмотря на это, очевидных доказательств связи инсулина и продукции андрогенов надпочечниками не существует. Если инсулин и оказывает влияние, то скорее как медиатор секреторной активности надпочечников.

Инсулин может косвенно влиять на концентрацию андрогенов. Существует ряд сообщений о том, что инсулин блокирует выработку ГСПГ. Между концентрациями инсулина и ГСПГ имеется обратная корреляция, таким образом, снижение концентрации инсулина будет приводить к снижению концентрации биодоступных андрогенов (через увеличение концентрации ГСПГ). Также было показано, что инсулин снижает концентрацию ИРФСБ-1. Это приводит к повышению ИРФ-1, который может влиять на продукцию яичниковых андрогенов. Несмотря на то что роль могут играть именно косвенные влияния инсулина, в литературе поддерживается гипотеза о непосредственном влиянии инсулина на повышение концентрации андрогенов.

Большое влияние уделяется тому факту, что СПКЯ может начинаться до пубертата. На самом деле первый толчок может быть получен в период внутриутробного развития, где имеется достаточно длительное воздействие андрогенов, выделяемых фетальными надпочечниками и яичниками. Это гормональное воздействие может перепрограммировать яичники и привести к такому варианту стероидогенеза, который предрасполагает к развитию СПКЯ. Клинические проявления СПКЯ в дальнейшем будут определены экзогенными факторами, такими как питание и физические нагрузки.

Различные биохимические расстройства, связанные с СПКЯ, привели к исследованию метаболических последствий этого синдрома. Предметом изучения стала возможная связь СПКЯ с развитием таких хронических патологических состояний, как сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет. В нескольких исследованиях было высказано предположение, что у женщин с СПКЯ значительно чаще развивается метаболический синдром. Однако данных, свидетельствующих о повышенном риске сердечно-сосудистых заболеваний у этих женщин, недостаточно. В нескольких обзорных исследованиях было продемонстрировано, что у женщин с СПКЯ имеются расстройства липидного спектра — повышение концентрации триглицеридов и ЛПНП, а также снижение концентрации ЛПВП по сравнению с контрольной группой. Более того, степень дислипидемии прямо коррелировала с увеличением инсулинорезистентности. Тот факт, что инсулинорезистентность чаще развивается у женщин с СПКЯ, позволяет предположить, что они находятся в группе риска по развития сахарного диабета. Известно, что у 30–40% женщин с СПКЯ нарушена толерантность к глюкозе, особенно часто это встречается у пациенток с ожирением. В ограниченном количестве исследований было высказано предположение, что частота развития диабета 2-го типа выше у женщин с СПКЯ. Итак, исходя из предложенных данных можно высказать предположение о том, что у женщин с СПКЯ повышен риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и диабета. Для уточнения этих предположений нужны длительные проспективные исследования.

Возникает вопрос: нужно ли всем пациенткам с СПКЯ оценивать чувствительность к инсулину, если гиперинсулинемия лежит в основе многих возможных осложнений. Существует несколько методов определения инсулинорезистентности (табл. 14.5). Однако потенциальное влияние гиперинсулинемии точно не известно. Более того, не существует универсальных критериев для постановки диагноза инсулинорезистентности. Таким образом, сомнительно, что потенциально возможные осложнения могут быть предотвращены при выявлении инсулинорезистентности. До положительного решения вопроса о широком клиническом применении метформина и тиазолидиндиона для снижения инсулинорезистентности у пациенток с СПКЯ необходимо проведение дополнительных исследований, которые помогут ответить на вопросы: 1) является ли инсулинорезистентность дополнительным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний; 2) является ли гиперинсулинемия самостоятельным фактором риска; 3) снизит ли назначение препаратов, повышающих чувствительность к инсулину, количество потенциальных осложнений.

4. Дополнительные факторы риска, связанные с СПКЯ. Другой немаловажной проблемой является отсутствие выработки достаточного количества прогестерона у женщин с ановуляцией. В такой ситуации матка находится под постоянным

Таблица 14.5. Определение резистентности к инсулину

Внутривенный глюкозотолерантный тест с частым определением глюкозы (FSIGT)[1]
Эугликемический гиперинсулинемический клэмп[1]
Инсулинотолерантный тест
Определение содержания инсулина натощак
Оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ) + + содержание инсулина и определение площади под кривой
Соотношение концентраций глюкозы к инсулину
Производные соотношения концентраций глюкозы к инсулину[2]
Индекс инсулинорезистентности = = (глюкоза × инсулин/25)
Оценка инсулинорезистентности с помощью модели гомеостаза (HOMA-IR) = 22,5 × 18/глюкоза или log HOMA-IR
Количественный контрольный индекс чувствительности к инсулину (QUICKI) = 1/log (глюкоза) + + log (инсулин)

[1]Золотой стандарт Американской диабетической ассоциации (ADA); не используется для клинического применения.

[2]Подсчет на основании тощаковых концентраций глюкозы и инсулина.

влиянием только эстрогенов, что является важным фактором риска рака эндометрия. Была выявлена взаимосвязь между раком эндометрия и СПКЯ. Существуют также данные, предполагающие наличие связи СПКЯ с раком груди и раком яичника, однако окончательных фактов, доказывающих, что СПКЯ является независимым фактором риска этих заболеваний, нет.

5. Лечение СПКЯ. Лечение СПКЯ либо должно основываться на факторах риска таких заболеваний, как сердечно-сосудистые, сахарный диабет, онкологические заболевания, либо может быть симптоматическим (см. раздел «Бесплодие»). Всем пациенткам должна проводиться оценка липидного профиля. Кроме этого, необходимо проведение теста толерантности к глюкозе — по крайней мере, у полных женщин. У женщин с длительным анамнезом нерегулярных циклов (более 1 года) необходимо определить показания к биопсии эндометрия.

Улучшение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, снижение массы тела и предотвращение прогрессирования диабета отмечаются на фоне соответствующей диеты и физических нагрузок. У больных с доказанной инсулинорезистентностью необходимо рассмотреть вопрос о назначении препаратов, повышающих чувствительность тканей к инсулину. Наиболее изученным препаратом является бигуанид метформин. В ряде работ было показано небольшое транзиторное снижение массы тела и снижение заболеваемости диабетом у больных с СПКЯ на фоне приема этого препарата.

В общей популяции значительному снижению риска рака эндометрия способствуют комбинированные оральные контрацептивы. Логично предположить, что подобный положительный эффект будет наблюдаться у женщин с СПКЯ, так как овариальная стимуляция сведена к минимуму, и прогестины будут оказывают свое действие наравне с эстрогенами. Оральные противозачаточные средства также способствуют восстановлению регулярности менструального цикла, уменьшают проявления акне и гирсутизма (как при СПКЯ, так и при идиопатическом гирсутизме). Механизм этого явления недостаточно известен, но оральные контрацептивы снижают количество биодоступных андрогенов посредством повышения продукции ГСПГ и подавления функции яичников. Было также опубликовано, что прогестины могут блокировать активность 5α-редуктазы, что еще больше снижает продукцию дигидротестостерона — важнейшего андрогена, играющего основную роль в стимуляции роста волос. Максимальный эффект проявляется после 6 месяцев лечения (длительность волосяного цикла равна 4 месяцам). Если оволосение носит распространенный характер, или если лечение только оральными контрацептивами не достаточно эффективно, дополнительный положительный результат может дать добавление спиронолактона. Спиронолактон относится к антиминералокортикоидным веществам, которые блокируют биосинтез андрогенов в надпочечниках и яичниках, а также блокирует 5α-редуктазы и является конкурентным антагонистом андрогенных рецепторов. Побочные эффекты минимальны и включают учащенное мочеиспускание в течение первых нескольких дней, диспепсию, повышенную чувствительность молочных желез и возможность маточных кровотечений, которые можно предупредить с помощью параллельного назначения противозачаточных препаратов. Поскольку оральные контрацептивы и спиронолактон действуют при помощи различных механизмов, их совместное назначение носит синергетический характер. В тяжелых, устойчивых к лечению случаях некоторый эффект могут оказать длительно действующие агонисты ГнРГ и ингибиторы 5α-редуктазы (финастерид). Для лечения

симптомов гиперандрогении применение метформина неэффективно.

Б. Врожденная дисфункция коры надпочечников

Врожденная дисфункция коры надпочечников — еще одно заболевание, которое может приводить к гиперандрогении. Описано много клинических вариантов заболевания, от выраженных — которые называют «классическими», «сольтеряющими» или «вирилизирующими» — до умеренных, так называемых «стертых», «неклассических», «с отсроченным началом», «начинающимися во взрослом возрасте». Клинические проявления отражают выраженность ферментативного дефекта. Выраженные или классические формы описаны в главе 15 и не обсуждаются в данном разделе. Здесь будут описаны неклассические формы, которые встречаются с частотой от 1% до 10% в зависимости от этнической принадлежности. Клинические проявления сходны с таковыми при подтвержденном диагнозе СПКЯ и включают нерегулярность менструального цикла, гиперандрогению, бесплодие и поликистозные изменения яичников.

Надпочечник состоит из коркового и мозгового слоев. Кора подразделяется на три функциональные зоны, которые различаются строением и главным продуктом секреции (см. главу 20). Самым наружным слоем является клубочковая зона, которая прилежит капсуле надпочечника. Она отвечает за продукцию альдостерона. Следующая за ней зона — пучковая. Она секретирует глюкокортикоиды, хотя может секретировать и андрогены. Под пучковой зоной расположена сетчатая зона, под которой находится мозговое вещество надпочечников. В этой зоне секретируются андрогены. Пучковая и сетчатая зоны находятся под влиянием АКТГ. Нарушение секреторной активности в этих зонах надпочечника является причиной неклассических форм заболевания.

ВДКН является наследственным аутосомально-рецессивным заболеванием, развивающимся вследствие мутации генов, вовлеченных в надпочечниковый стероидогенез. Наиболее часто мутации возникают в генах 21-гидроксилазы (*P450c21A* и *P450c21B*), реже — в генах 3β-гидроксистероид дегидрогеназы или 11β-гидроксилазы (*P450c11B* и *P450c11AS*). При классических формах ВДКН дефекты ферментов являются явными и приводят к надпочечниковой недостаточности, которая диагностируется после рождения. Следствием недостаточности кортизола является повышение кортикотропина и гиперстимуляция коры надпочечника. Предшественники надпочечниковых гормонов, продуцируемые до ферментного дефекта, накапливаются в избыточном количестве и конвертируются на периферии в более активные андрогены, что приводит к симптомам гиперандрогении. Тем не менее у большинства пациентов с неклассическими формами ВДКН не отмечается надпочечниковой недостаточности или избытка АКТГ. Предполагается, что избыток андрогенов может быть связан при неклассических формах ВДКН с умеренными изменениями кинетики фермента. Более того, некоторые исследования показали общее повышение активности коры надпочечника, а не дефект активности одного фермента.

Диагноз можно поставить на основании утренних концентраций 17-оксипрогестерона. Содержание более 800 нг/дл (24,24 пмоль/л) является диагностически значимым для недостаточности 21-гидроксилазы. Тем не менее повышение содержания 17-оксипрогестерона часто значимо не отличается от тех концентраций, которые определяются при СПКЯ. Если базальное содержание 17-оксипрогестерона больше, чем 200 нг/дл (6,06 пмоль/л), но менее 800 нг/дл (24,24 пмоль/л), необходимо проведение провокационного теста с АКТГ (250 мкг внутривенно). Если после введения АКТГ через 1 час содержание 17-оксипрогестерона выше 1000 нг/дл (30,30 пмоль/л), можно диагностировать недостаточность 21-гидроксилазы (во время теста одновременно необходимо определять концентрацию прогестерона для исключения ошибочной диагностики, т.к. повышение17-гидроксипрогестерона может быть во время овуляции). Другие варианты неклассических ферментативных дефектов можно также диагностировать, определяя концентрации продуктов стероидогенеза до ферментативного дефекта в условиях стимуляционного теста.

Лечение неклассических форм дисфункции коры надпочечников аналогично лечению СПКЯ, что ставит под сомнение необходимость в уточнении этиологии заболевания. Уточнение диагноза не имеет принципиального значения для тактики лечения, кроме лечения бесплодия (см. ниже). Диагноз может быть также необходим для определений показаний к генетическому консультированию в тех случаях, когда женщина с гиперплазией надпочечников планирует беременность, и для выбора тактики лечения в тех случаях, если при помощи амниоцентеза выявлено наличие поражения плода. Применение дексаметазона для лечения симптомов гиперандрогении

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

потенциально имеет угрозу подавления собственной функции надпочечников и, по результатам научных исследований, не имеет преимуществ перед другими методами лечения, хотя до сих пор встречаются подобные рекомендации.

В. Синдром гиперкортицизма

Хронический избыток глюкокортикоидов любого генеза приводит к развитию симптомокомплекса, известного как синдром Кушинга. Наиболее частой причиной является применение глюкокортикоидной терапии. При эндогенном гиперкортицизме примерно в 70% случаев причиной заболевания является микроаденома гипофиза. Менее распространенными причинами заболевания могут быть первичное заболевание надпочечников (опухоли или гиперплазия) и эктопические (не гипоталамо-гипофизарные) АКТГ- или КРГ-продуцирующие опухоли. У больных с синдромом Кушинга клинические проявления варьируют в зависимости от возраста дебюта заболевания и его этиологии. В этом разделе клинические проявления будут рассмотрены очень коротко. Для более подробного обсуждения см. главу 20.

Эндогенный (неятрогенный) синдром Кушинга является редким заболеванием и встречается примерно в 2,6 случаев на 1 млн. населения. Среди лиц с гирсутизмом этот синдром является причиной заболевания менее чем в 1% случаев. Хотя синдром Кушинга и редкое заболевание, его проявления сходны с клинической картиной СПКЯ и ВДКН, с которыми в случаях гиперандрогении и ановуляции необходимо проводить дифференциальную диагностику. У больных с избыточной продукцией АКТГ обычно имеются дополнительные симптомы, позволяющие заподозрить избыток глюко- и/или минералокортикоидов: ожирение с центральным перераспределением жира, лунообразное лицо, мышечная слабость и стрии. Другие проявления могут включать диабет, гипертонию и остеопороз. У женщин с первичными опухолями чаще имеется быстрое развитие симптомов с выраженной гиперандрогенией (явная вирилизация), которая включает облысение по мужскому типу, огрубение голоса, клиторомегалия и дефеминизацию.

Гирсутизм и акне отмечаются у 60–70% женщин с синдромом Кушинга. Тем не менее точный механизм развития гиперандрогении не окончательно выяснен. Известно, что избыток АКТГ ведет к гиперстимуляции пучковой и сетчатой зон и приводит к гиперсекреции кортизола и андрогенов. Известно также, что опухоли надпочечников могут проявляться селективной гиперсекрецией андрогенов.

У более чем 80% женщин с синдромом Кушинга встречаются нарушения менструального цикла. Окончательная причина ановуляции не совсем ясна. Возможно, что гиперандрогения блокирует овуляцию. Тем не менее в некоторых работах было показано, что глюкокортикоиды могут подавлять работу гипоталамо-гипофизарной оси. Таким образом, повышенная концентрация глюкокортикоидов может быть дополнительным фактором, влияющим на патофизиологию ановуляции, связанную с этим синдромом (см. главы 5 и 10 — диагностика и лечение синдрома Кушинга).

Г. Андроген-продуцирующие опухоли

В случаях быстрого возникновения симптомов гиперандрогении всегда необходимо рассматривать возможность развития андроген-секретирующих опухолей надпочечника. Повышение концентрации тестостерона (>200 нг/дл; 6,9 нмоль/л) и ДГЭА-С (>700 нг/мл; 19 мкмоль/л) требует исключения наличия опухоли. Тем не менее более 50% андроген-секретирующих опухолей надпочечников могут протекать на фоне концентрации тестостерона <200 нг/дл (6,9 нмоль/л). Более того, у большинства пациентов с высокой концентрацией тестостерона опухоль отсутствует. Концентрация ДГЭА-С у этих пациентов также не является стабильным критерием. Это говорит о том, что лабораторные тесты в скрининг-диагностике андроген-секретирующих опухолей имеют ограниченные возможности. Большее диагностическое значение имеют анамнез заболевания и клиническое обследование больного. Признаками андроген-секретирующих опухолей могут быть наличие таких системных проявлений неопластического процесса, как снижение веса, анорексия, метеоризм и боли в спине. Диагноз подтверждается при помощи компьютерной томографии органов забрюшинного пространства. Лечение должно включать хирургическое вмешательство, адренолитики (митотан) и ингибиторы надпочечникового стероидогенеза.

Андроген-секретирующие аденомы могут локализоваться и в яичниках. Частота таких опухолей составляет 1:500 до 1:1000 среди пациентов с гиперандрогенией. Концентрация тестостерона >200 нг/дл (6,9 нмоль/л) должна вызвать подозрение о наличии андроген-секретирующий опухоли яичника, хотя в 20% случаев концентрация тестостерона может быть ниже этого уровня. В любом случае при скрининговом обследовании более важным является сбор анамнеза и клиническое обследование. Если нет клинических признаков синдрома Кушинга, опухоли надпочечников и яичников встречаются с одинаковой частотой. Опухоли яичников чаще бывают односторонними и могут быть обнаружены при влагалищном исследовании. Диагноз часто подтверждается при ультразвуковом исследовании. В исключительных случаях, когда не удается обнаружить источник гиперпродукции андрогенов с помощью КТ или УЗИ, проводится исследование крови из яичниковой вены.

ОЖИРЕНИЕ

Ожирение является наиболее распространенным заболеванием в США. Ожирение является важным фактором риска таких заболеваний, как сердечно-сосудистые заболевания, диабет, заболевания суставов, нарушения дыхания, заболевания толстой кишки, эндометрия и опухоли яичника. Ожирение часто сочетается с нарушениями менструального цикла, вероятность которых повышена при дебюте ожирения в раннем возрасте. У полных женщин рано появляются нарушения метаболизма половых стероидов, что приводит к усиленному высвобождению гонадотропинов и — как следствие — ановуляции. У полных людей повышена продукция и уровень метаболического клиренса андрогенов, и, следовательно, концентрация андрогенов колеблется в пределах референсных значений. Тем не менее концентрация свободного тестостерона соответствует верхней границе референсных значений вследствие пониженного содержания ГСПГ. Часть метаболизма андрогенов происходит в жировой клетчатке. Избыток жировой ткани усиливает ароматизацию андрогенов и повышает концентрацию циркулирующего эстрона, что в свою очередь приводит к функциональной гиперэстрогенемии. Было отмечено, что уровень периферической конверсии андростендиона в эстрон коррелирует с массой тела. В других работах было показано, что периферическая конверсия эстрона в эстрадиол более выражена в висцеральной жировой клетчатке, чем в подкожной. Повышенное содержание висцеральной жировой клетчатки в сочетании с ожирением сопровождается гиперинсулинемией, которая может прямо влиять на функцию яичников.

Тактика лечения ожирения

Тактика лечения ожирения включает диету и упражнения (см. главу 11). У пациенток с нерегулярными маточными кровотечениями необходимо проводить биопсию эндометрия для исключения рака эндометрия. Применение оральных контрацептивов позволяет эффективно проводить лечение маточных кровотечений и приводит к снижению риска рака яичников. У большинства женщин достижение нормальной массы тела приводит к восстановлению регулярного менструального цикла.

Варианты ановуляции, не связанные с избытком половых стероидов

А. Надпочечниковая недостаточность

Надпочечниковая недостаточность может быть первичной и вторичной. Первичная надпочечниковая недостаточность (болезнь Аддисона) является следствием разрушения коркового вещества надпочечников. Вторичная недостаточность — следствие дефекта гипоталамо-гипофизарной оси, приводящего к дефициту АКТГ. При обоих типах развивается недостаточность кортизола, которая опасна для жизни.

Основной причиной первичной недостаточности надпочечников является аутоиммунное разрушение коркового вещества. В индустриально развитых странах аутоиммунная природа заболевания отмечается более чем в 60% случаев первичной надпочечниковой недостаточности. Хроническая недостаточность проявляется такими симптомами, как слабость, усталость, расстройства менструального цикла, а также такие гастроинтестинальные симптомы, как тошнота, боли в животе, понос, также это может проявляться в снижении веса, понижении давления, гиперпигментации кожи и слизистых. Симптомы могут развиваться постепенно в течение приблизительно 3 лет, и обычно мало выражены до тех пор, пока не наступит полная декомпенсация.

Аутоиммунная недостаточность надпочечников может быть самостоятельным заболеванием, но часто (более чем в 70% случаев) является частью синдрома полигландулярной недостаточности. Этот синдром бывает двух типов.

Тип I возникает в детском возрасте и проявляется гипопаратиреозом, кандидозом кожи и слизистых, надпочечниковой недостаточностью и другими аутоиммунными заболеваниями, такими как глютеновая болезнь (целиакия) и/или недостаточность яичников. Этот тип сочетается с мутацией аутоиммунно-регуляторного гена (*AIRE*) и имеет аутосомно-рецессивный тип наследования.

Тип II (синдром Шмидта) является формой аутоиммунной недостаточности надпочечников, возникающей у взрослых. Как правило, заболевание возникает после 30 лет. Наиболее частым признаком заболевания является диабет 1-го типа, миастения gravis, тиреоидит, недостаточность яичников и надпочечниковая недостаточность. Восприимчивость к этому заболеванию носит наследственный характер, связанный со смещением равновесия в зоне HLA-B 6-й хромосомы. Аутоиммунная надпочечниковая недостаточность сочетается с наличием аутоантител к ферментам, принимающим участие в стероидогенезе. Ряд исследователей предполагают, что антигенами при этом заболевании являются 17α-гидроксилаза, 21-гидроксилаза и P450scc. Определение антител к этим ферментам помогает в постановке диагноза аутоиммунной надпочечниковой недостаточности (см. главу 3).

Повсеместно наиболее распространенной причиной развития первичной надпочечниковой недостаточности является инфекционное (особенно туберкулезное) поражение надпочечников. В процесс бывает вовлечено как корковое, так и мозговое вещество надпочечников, которые постепенно замещаются казеозной гранулемой. Этот феномен часто сочетается с другими проявлениями туберкулезной инфекции. Грибковое, вирусное и бактериальное поражения встречаются значительно реже.

Наиболее частой причиной развития вторичной надпочечниковой недостаточности является подавление функции надпочечников в результате приема глюкокортикоидных препаратов. Более редкими причинами являются лечение синдрома Кушинга, поражение гипоталамо-гипофизарной области и гипопитуитаризм (синдром Шиена). У этих пациентов симптомы обычно начинаются как при острой надпочечниковой недостаточности. Клинические симптомы представлены болями в животе, снижением АД, лихорадкой и, возможно, глубоким шоком.

Расстройства менструального цикла часто встречаются у пациенток с надпочечниковой недостаточностью. Аутоиммунная недостаточность надпочечников часто сопровождается яичниковой недостаточностью. При синдроме полигландулярной недостаточности ПНЯ развивается при типе I у 50% пациентов, а при типе II — у 10%. Было показано, что наличие аутоантител, особенно к 17α-гидроксилазе и P450scc, ассоциируется с ПНЯ. Надпочечниковая недостаточность другой этиологии сочетается с расстройствами менструального цикла примерно в 25% случаев. Точная причина ановуляции не установлена, однако возможно в основе этого лежит хроническое заболевание.

Диагностика и лечение подробно разбираются в главе 20. Процесс скрининга включает биохимическое исследование крови и определение базальной концентрации кортизола. Диагноз может быть подтвержден на основании проведения провокационной пробы с экзогенным АКТГ.

Б. Заболевания щитовидной железы

Распространенность заболеваний щитовидной железы среди женщин репродуктивного возраста составляет 1–2%. Нарушения функции щитовидной железы могут развиваться в результате поражения гипоталамуса, гипофиза или самой щитовидной железы, что встречается наиболее часто. Для лучшего понимания патофизиологии этих расстройств необходимо хорошо разбираться в нормальной физиологической регуляции (см. главу 18).

В этом разделе будут коротко рассмотрены наиболее частые причины гипо- и гипертиреоза, их проявления и влияние на репродуктивную систему.

1. Гипертиреоз[1] — клинический синдром, характеризующийся избыточной продукцией тиреоидных гормонов. Клиническая симптоматика гипертиреоза зависит от возраста пациентки во время дебюта заболевания и от степени выраженности тиреотоксикоза. В патологический процесс могут быть вовлечены все органы и системы, и симптоматика может варьировать от бессимптомного течения до тиреоидного криза (тиреоидный шторм). К типичным проявлениям относятся нервозность, слабость, дрожь, учащенное сердцебиение, непереносимость высоких температур, потеря массы тела и невозможность сконцентрироваться. Дополнительно могут определяться глазные симптомы — отставание, птоз и офтальмоплегия. Расстройства репродуктивной функции включают расстройства менструального цикла, бесплодие и спонтанные выкидыши.

Наиболее частой причиной гипертиреоза является аутоиммунное поражение щитовидной железы, в результате которого возникает избыточная продукция тиреоидных гормонов (болезнь Грейвса). Антитела связываются с рецептором к ТТГ и стимулируют щитовидную железу секретировать гормоны

[1] В русскоязычной литературе гипертиреоз — это повышение функциональной активности щитовидной железы, и может быть физиологическим или патологическим, а клинический синдром избытка тироидных гормонов называется тиротоксикозом. — *Прим. ред.*

в избыточном количестве. Другими, более редкими причинами гипертиреоза являются подострый тиреоидит, многоузловой токсический зоб, и *struma ovarii*.

Избыток тиреоидных гормонов оказывает влияние на половые стероиды. Тиреоидные гормоны стимулируют продукцию ГСПГ в печени. В результате в крови повышается общее количество эстрадиола, эстрона, тестостерона и дигидротестостерона, хотя концентрации их свободных фракций остаются в пределах нормальных значений. Несколько нарушается и метаболический клиренс, что можно отчасти объяснить повышенным связыванием. Повышается скорость конверсии андростендиона в эстрогены и тестостерон. Значение этих метаболических изменений пока не определено.

При гипертиреоидных состояниях часто отмечаются нарушения менструального цикла. Точный механизм этих нарушений пока не ясен. Не похоже, чтобы на функцию гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси оказывали существенное влияние измененные концентрации ТРГ или ТТГ. Возможно, нарушается пиковый выброс ЛГ, хотя некоторые исследования показали, что у пациенток с гипертиреозом имеется нормальный ответ ЛГ и ФСГ в ответ на введение экзогенного ГнРГ. Возможно, свой вклад в менструальные нарушения вносит потеря массы тела и психологические нарушения, характерные для гипертиреоза. Интересно отметить, что при биопсии эндометрия, которая проводилась женщинам с гипертиреозом и аменореей, было отмечено наличие секреторного эндометрия. Это свидетельствует о том, что у большинства женщин имеются овуляторные менструальные циклы. Менструальные нарушения купируются на фоне лечения основного заболевания.

2. Гипотиреоз — возникает вследствие недостаточной продукции тиреоидных гормонов, и является более распространенным по сравнению с гипертиреозом заболеванием у женщин репродуктивного возраста. В патологический процесс вовлекаются практически все органы и системы, и клинические проявления могут быть самыми разнообразными — от бессимптомного течения до гипотиреоидной комы. К основным симптомам относятся сонливость, снижение памяти, непереносимость низких температур, сухость кожи, повышение волос или избыточный рост волос, огрубение голоса, тошнота и запоры. При осмотре обращают на себя внимание заторможенность, брадикардия, умеренное повышение АД, сухость кожи, периорбитальная припухлость, отек лица, кистей и лодыжек, снижение сухожильных рефлексов. Расстройства репродуктивной системы включают нарушения менструального цикла, бесплодие и спонтанные выкидыши.

Наиболее частой причиной заболевания является аутоиммунная деструкция щитовидной железы (тиреоидит Хашимото), вызываемая нарушениями клеточного и гуморального иммунитета. Вырабатываются антитела к тиреоглобулину (АТ-ТГ) или тиреоидной микросомальной пероксидазе (АТ-ТПО). При гистологическом исследовании отмечается лимфоидная инфильтрация. Другими причинами заболевания могут быть абляция щитовидной железы (операция или радио-йодтерапия), конечная стадия болезни Грейвса или транзиторные тиреоидиты (вирусные, лекарственные, послеродовые).

Механизмы нарушения менструальной функции при гипотиреозе до конца не понятны. Возможным фактором может быть гиперпролактинемия, так как примерно у трети пациенток отмечается повышение содержания пролактина (см. главу 5). Тем не менее нарушения менструального цикла отмечаются у пациентов и с нормопролактинемией. При изучении секреции ЛГ и ФСГ были получены противоречивые данные, хотя в нескольких исследованиях было показано отсутствие овуляторного пика. На фоне заместительной терапии тиреоидными гормонами менструальная функция восстанавливается.

Дисфункция щитовидной железы часто проявляется неспецифическими симптомами, что приводит к несвоевременной постановке диагноза. Наличие менструальных нарушений является показанием для скринингового исследования функции щитовидной железы. В большинстве случаев достаточно определения концентрации ТТГ. Для подтверждения диагноза повторно определяют содержание ТТГ и периферических тиреоидных гормонов.

АНОМАЛИИ МЮЛЛЕРОВЫХ ПРОТОКОВ

Истинная распространенность аномалий мюллеровых протоков неизвестна. По некоторым данным, она наблюдается у 45% женщин. От типа аномалии зависит, приведет она к бесплодию или нет. Наиболее часто описываемым дефектом является маточная перегородка. У этих пациенток часто отмечается бесплодие или акушерские осложнения. К другим отклонениям относятся однорогая, двурогая и удвоенная матка. При этих отклонениях также часто встречаются репродуктивные нарушения

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

и акушерские осложнения. Мюллерова агенезия, синдром нечувствительности к андрогенам и врожденные обструкции аномальных протоков являются заболеваниями, при которых основным симптомом является первичная аменорея. В этом разделе обсуждаются эти виды отклонений.

А. Мюллерова агенезия

Мюллерова агенезия (синдром Майера–Рокитанского–Кюстера–Хаусера) является второй по распространенности причиной первичной аменореи. Это врожденное отклонение, которое встречается у 1 из 5000 новорожденных девочек. У этих девочек отмечается нормальное развитие яичников, нормальная эндокринная функция и нормальное женское фенотипическое развитие. При осмотре выявляется укороченное влагалище или его отсутствие, а также отсутствие матки, хотя в некоторых случаях можно обнаружить небольшие массы ткани, напоминающие рудиментарную матку (см. раздел «Эмбриология и анатомия» в начале этой главы). Примерно у 1/3 пациенток имеются аномалии развития почек, а у некоторых — аномалии развития костей и глухота, связанная с поражением 8-й пары черепно-мозговых нервов. У этих девочек имеется кариотип 46, XX.

Точная причина заболевания неизвестна. Известно, что у мужчин регрессия мюллеровых протоков находится под контролем АМГ, который секретируется клетками Сертоли в яичках. Одна гипотеза предполагает, что в основе заболевания лежит активирующая мутация гена АМГ или его рецептора. Были изучены гены АМГ и рецептора АМГ, однако до сих пор у пациенток с этим синдромом ни одной мутации найдено не было.

Б. Синдром нечувствительности к андрогенам[1]

Синдром нечувствительности к андрогенам (СНА) по клиническим проявлениям сходен в некотором роде с мюллеровой агенезией. Симптомы различаются тем, что при полной нечувствительности к андрогенам у пациенток имеется минимальное половое оволосение. У этих лиц имеется мужской кариотип с мутацией андрогеновых рецепторов на Х-хромосоме, отмечается нормальное развитие тестикул и сохранена нормальная продукция тестостерона. Тем не менее наружные и внутренние мужские половые органы отсутствуют, так как для их формирования требуется воздействие андрогенов. В результате формируется женский фенотип. Так как яички продуцируют АМГ, происходит регрессия мюллеровых протоков. Развитие вторичных половых признаков (по женскому типу) происходит вследствие эффективной эстрогенизации в результате периферической конверсии эстрадиола из тестостерона.

Диагноз обоих заболеваний (СНА или мюллеровой агенезии) можно заподозрить при обследовании, на котором отмечается короткое влагалище или его отсутствие, а также отсутствие матки при ректальном осмотре. Подтверждение отсутствия матки можно также получить при УЗИ, МРТ или лапароскопии. Эти два заболевания можно легко отличить при осмотре; у пациентов с СНА практически отсутствует половое оволосение. Тем не менее дифференциальная диагностика может быть более сложной, если имеется неполная нечувствительность к андрогенам. Четко отдифференцировать эти заболевания поможет определение содержания тестостерона и кариотипа.

Для дальнейшего обсуждения — см. главу 15.

В. Врожденная обструкция протоков

Типичными обструктивными аномалиями являются внутривлагалищная перегородка и заращение девственной плевы (гинатрезия). У этих пациенток обычно наблюдаются циклические боли в нижней части живота и аменорея. При осмотре обнаруживается укорочение или отсутствие влагалища. Однако этот синдром отличается от мюллеровой агенезии, так как присутствуют нормальные органы малого таза. Из-за аномалий развития менструальная кровь не может выделиться во время месячных. Дифференциальный диагноз иногда бывает труден, хотя выбухание содержимого влагалища предполагает наличие гинатрезии, так как девственная плева более тонкая, чем внутривлагалищная перегородка.

Эмбриологическое формирование внутривлагалищной перегородки и заращения гимена является сходным, но не идентичным. Трансвагинальная перегородка появляется из-за неполной канализации влагалищной пластины (см. раздел «Эмбриология и анатомия» в начале главы). Перегородка может располагаться в различных отделах влагалища, и может варьировать ее толщина. Девственная плева представляет собой перемычку между синовагинальными луковицами и урогенитальным синусом. Обычно образование отверстия в гимене происходит во время внутриутробного развития. Гимен тонкий, и соединен с преддверием влагалища и влагалищем. Эти два дефекта важно отличать, так как хирургическая коррекция этих заболеваний различна.

Г. Синдром Ашермана

Внутриматочные перегородки, или синехии, (синдром Ашермана) являются приобретенным состоянием, которое может привести к облитерации полости матки. У пациенток с этим заболеванием обычно отмечаются различные нарушения менструального цикла, бесплодие и неоднократные спонтанные выкидыши. Частым симптомом является аменорея.

Внутриматочные сращения образуются в результате повреждения базального слоя эндометрия. Основным повреждающим фактором являются хирургические вмешательства в полости матки, наиболее часто это кюретаж эндометрия вскоре после беременности. Риск заболевания увеличивают сопутствующие инфекции или частые маточные кровотечения. Редкими причинами являются туберкулез эндометрия или септический аборт.

Диагноз можно заподозрить тогда, когда после приема эстрогенов и прогестерона отсутствуют менструальные выделения. Для подтверждения диагноза выполняют гистеросальпингографию, УЗИ или гистероскопию. Лечение заключается в удалении сращений и гормональной терапии.

МЕНОПАУЗА

Несмотря на увеличение продолжительности жизни женщины в течение последнего столетия, прекращение функции яичников отмечается в том же возрасте, и яичники сохраняют свою уникальность. Для оптимального женского здоровья является крайне важным улучшение нашего понимания процессов, происходящих в репродуктивном возрасте, так как потеря овариальной функции оказывает выраженное воздействие на гормональный баланс у женщин, и результатом потери действия эстрогенов является повышенный риск развития некоторых заболеваний.

Фолликулы человека начинают развиваться на 4-й неделе гестационного развития. Примерно 1000–2000 герминальных клеток мигрируют к гонадному гребешку и размножаются, достигая количества 6–7 миллионов к концу 5-го месяца внутриутробного развития. С этого времени размножение клеток заканчивается и начинается потеря фолликулов, и к рождению их количество уже составляет примерно 1 миллион. У плодов мужского пола герминальные клетки остаются в том же количестве и сохраняют идентичность стволовых клеток. Напротив, у плодов женского пола между 12-й и 18-й неделями все герминальные клетки проходят стадию мейоза и дифференцируются. Таким образом, у девочек все клетки дифференцируются до рождения. У взрослых женщин герминальные клетки могут оставаться неподвижными, могут вступать в процесс созревания фолликула или могут разрушаться апоптозом. В течение долгого времени за счет созревания и апоптоза количество ооцитов уменьшается, пока не остается менее 1000 ооцитов, и наступает менопауза. Примерно у 90% женщин менопауза наступает в возрасте 51,2 лет. У остальных менопауза наступает до 46 лет (часто называют ранней менопаузой), и у 1% женщин менопауза наступает до 40 лет (преждевременная менопауза, или ПНЯ).

Изучение процессов старения яичников оказалось сложной задачей. Трудности создавали и различия в критериях и определениях, которыми пользовались исследователи. Участники недавнего заседания Рабочей группы по определению стадий репродуктивного возраста (Stages of Reproductive Aging Workshop – STRAW) разработали критерии определения той или иной стадии репродуктивного возраста. Главными критериями определения стадий являются цикличность менструаций и содержание ФСГ в ранней фолликулярной фазе. 5 стадий предшествуют последней менструации и 2 стадии проходят после нее. Стадии от –5 до –3 включают репродуктивный период времени, стадии –2 и –1 называют менопаузальным переходом, стадии +1 и +2 относятся к постменопаузе (рис. 14.12). Менопаузальный переход начинается с удлинения менструального цикла (> 7 дней) у женщин с повышенным содержанием ФСГ. Эта стадия заканчивается последней менструацией, которую определяют только после 12 мес. стойкой аменореи. Ранняя постменопауза определяется как 5-летний период времени после последней менструации. Поздняя менопауза может быть различна по своей продолжительности, начинается через 5 лет после последней менструации и длится до смерти.

Эта система, как говорят, включает эндокринологические аспекты овариального старения, однако

[1] В русскоязычной литературе часто применяется термин-синоним «синдром тестикулярной феминизации». — *Прим. переводчика.*

Завершение менструального периода (0)

Этапы:	–5	–4	–3	–2	–1	+1		+2
Терминология:	Репродуктивный период			Переход к менопаузе		Постменопауза		
	Ранний	Пиковый	Поздний	Ранняя	Поздняя*	Ранняя*		Поздняя
				Перименопауза				
Длительность этапа:	Вариабелен			Вариабелен		ⓐ 1 год	ⓑ 4 года	До смерти
Менструальные циклы:	От вариабельных до регулярных	Регулярные		Вариабельность продолжительности цикла (более 7 дней разницы от обычной продолжительности цикла)	2 пропущенных цикла и эпизоды аменореи (60 дней)	Аменорея более 12 месяцев	Отсутствие менструации	
Эндокринные проявления:	Нормальный уровень ФСГ		↑ФСГ	↑ФСГ		↑ФСГ		

*Этапы чаще всего сопровождаются вегетативной симптоматикой

Рис. 14.12. Этапы репродуктивного старения (Напечатано с разрешения *Soules M.R. и соавт:* Stages of Reproductive Aging Workshop [STRAW]. J Women's Health Gend Based Med. 2001; 10: 843.)

значимо зависит от регулярности менструального цикла как ключевого показателя состояния яичников. Система включает изменение содержания ФСГ, однако даже при сохранной регулярности менструаций к моменту повышения концентрации ФСГ число ооцитов уменьшено настолько, что фертильность (маркер репродуктивной функции) уже существенно снижена. На сегодняшний день нет достаточных доказательств того, что на возраст менопаузы и возраст снижения фертильности оказывают влияние генетические и экологические факторы. Преждевременная менопауза может быть результатом того, что не достигнуто достаточное число фолликулов до рождения, или ускоренного уменьшения их количества после. Возможно, что эти причины находятся под влиянием генетических факторов и факторов окружающей среды. Время наступления менопаузы оказывает значительное влияние на показатели здоровья нации в целом в отношении остеопороза, сердечно-сосудистых заболеваний и риска рака. В течение следующего десятилетия в США 40 миллионов женщин пройдут через менопаузу.

ИСТОЩЕНИЕ ООЦИТОВ

Как было описано выше, ведущей теорией о причинах начала менопаузы является критическое уменьшение числа ооцитов. Предположение о том, что менопауза первично запускается старением яичников, поддерживается сопутствующими изменениями: уменьшением числа фолликулов, повышением содержания гонадотропинов и нарушением регулярности менструального цикла вплоть до полного прекращения менструаций.

Faddy с соавторами (1992) разработали математическую модель, которая позволяет определить уменьшение числа фолликулов (рис. 14.13). Исследователи использовали имеющиеся данные для создания модели, позволяющей точно показать, что после того как количество ооцитов достигает примерно 25 000, начинается биэкспоненциальное уменьшение их числа с ускорением потери ооцитов. Согласно данной модели, этот процесс начинается в 37,5 лет. С этого момента ускоряется атрезия фолликулов. В отсутствие этого ускорения, по этой модели можно предположить, что менопауза наступит в 71 год. Причины этого ускорения на сегодняшний день не определены. Становится также ясно, что раз фактор, определяющий время наступления менопаузы, — это число фолликулов, а не возраст женщины, то к ускорению потери фолликулов и к ранней менопаузе могут привести и другие факторы, которые ведут к уменьшению числа фолликулов (генетические риски, возможные токсические повреждения).

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

С возрастом претерпевает изменения вся эндокринная система. Продукция гормона роста начинает уменьшаться на четвертом десятке жизни

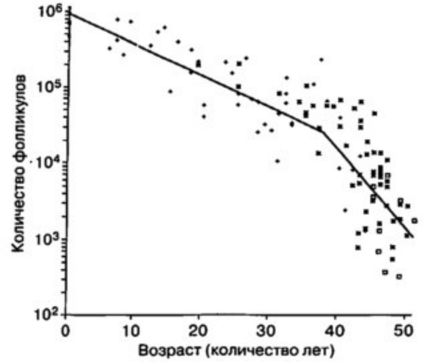


Рис. 14.13. Би-экспоненциальная модель уменьшения количества фолликул в паре яичников с рождения до 51-го года жизни (Материал из исследований Block (+, n=6; +, n=43), Richardson et al. (1987) (квадратики, n= 9) и Gougeon (неопубликовано) (*, n=52)) (Перепечатано с разрешения из *Fraddy M.J. et al:* Accelerated disappearance of ovarian follicles in midlife: implications for forecasting menopause. Hum Reprod. 1992; 7: 1342.)

до снижения овариальной функции. Однако гипофизарные концентрации ГР, как и АКТГ, и ТТГ, остаются постоянными до девятого десятка жизни. В щитовидной железе с возрастом развивается фиброз и концентрация T_3 снижается на 25–40%, однако пожилые пациенты остаются эутиреоидными. Дегенерации подвергаются также бета-клетки поджелудочной железы, и к возрасту 65 лет примерно у 50% пожилых людей отмечаются отклонения при проведении теста толерантности к глюкозе. Явный диабет встречается реже, тем не менее составляет примерно 7% в популяции. С другой стороны, женская репродуктивная система полностью прекращает свою функцию в относительно раннем возрасте.

Как уже было отмечено выше, в четвертой декаде жизни содержание ФСГ начинает повышаться даже при нормальной регулярности менструального цикла. Наиболее вероятной причиной является снижение числа функционирующих гранулезных клеток в пуле ооцитов со снижением концентрации ингибина В, ослабление его ингибирующего действия по типу обратной отрицательной связи приводит в монотонному повышению ФСГ. До этого отмечается снижение содержания прогестерона в лютеиновую фазу. Во время прогрессирования старения яичников, содержание эстрадиола может быть различным с хаотичными ритмами и эпизодами чередования очень высоких и очень низких концентраций. Эта драматическая вариабельность приводит к появлению симптомов в перименопаузальный период (стадии –2 и –1). После повышения концентрации гонадотропинов становится аномальной импульсная секреция ЛГ. Отмечается повышение частоты импульсов и снижение ингибирования секреции ГнРГ опиоидами.

Эстрогены

Основным циркулирующим эстрогеном в перименопаузе является 17β-эстрадиол. Содержание этого гормона находится под контролем развивающегося фолликула и в последующем формирующегося желтого тела. Тот факт, что оофорэктомия уменьшает содержание периферических эстрогенов с 120 пг/мл до 18 пг/мл, подтверждает, что более 95% циркулирующего эстрадиола имеют овариальное происхождение. Соответственно у женщин в постменопаузе весь эстрадиол является продуктом периферической конверсии из эстрона.

Основным эстрогеном в постменопаузе является эстрон, который обладает примерно 1/3 биологической активности эстрадиола. У пожилых женщин циркулирующие концентрации эстрона (или эстрона сульфата) составляют примерно от 1/3 до 1/2 от концентраций, наблюдающихся у женщин репродуктивного возраста (табл. 14.6). Это является результатом периферической ароматизации андростендиона и превращения его в эстрон (см. выше). Эта ароматазная активность с возрастом повышается в 2–4 раза, увеличению продукции эстрона способствует также увеличение количества жировой ткани, которое сопровождает процессы старения (см. выше). Уровни продукции эстрона и эстрадиола в течение постменопаузы составляют 40 мкг/сут и 6 мкг/сут соответственно. Для сравнения, продукция эстрадиола в репродуктивном периоде составляет 80–500 мкг/сут.

Андрогены

В противоположность эстрогенам, после физиологической менопаузы концентрации андрогенов (ДГЭА-С, андростендиона и тестостерона) уменьшаются менее драматически. Как у мужчин, так и у женщин с возрастом линейно снижается содержание ДГЭА-С (примерно на 2% каждый год, начиная с 30 лет), и после менопаузы нет специфического уменьшения. У женщин снижение ДГЭА-С отмечается в большей степени (60–70%), что может быть связано с депривацией эстрогенов. Изменение

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

концентраций ДГЭА-С связано с возрастным изменением композиции тела. С возрастом аналогично снижается продукция андростендиона, однако овариальная секреция этого гормона продолжается, хотя и на более низком уровне, и циркулирующие концентрации снижаются в меньшей степени (табл. 14.6). После менопаузы снижаются концентрации тестостерона. Исторически было принято считать, что в постменопаузе яичник продуцирует примерно на 50% меньше тестостерона, чем яичник до менопаузы. Однако в литературе нет однозначного мнения по поводу происхождения андрогенов в постменопаузе. Обычно считалось, что в постменопаузе яичники, надпочечники и периферические ткани — все делают свой вклад в циркулирующие концентрации андрогенов. Более современная концепция предполагает, что после менопаузы андрогены синтезируются из предшественников, поставляемых надпочечниками. Это предположение подтверждается исследованиями, в которых было показано, что у женщин с подавлением функции надпочечников на фоне приема дексаметазона или с эндогенной надпочечниковой недостаточностью уровни андрогенов не определяются. Исследователи также продемонстрировали, что у яичника в постменопаузе уже нет соответствующей ферментативной системы, способной производить половые стероиды. Тот факт, что у женщин репродуктивного возраста, перенесших оофорэктомию, содержание тестостерона и андростендиона меньше, чем у женщин в менопаузе с интактными яичниками, опровергает «современную концепцию». Для объяснения этого противоречия есть гипотеза, что в постменопаузе яичники продуцируют андрогены в течение ограниченного периода времени.

Таблица 14.6. Концентрации половых стероидов в крови женщин в пременопаузе и постменопаузе

Половые стероиды (единицы измерения)	Пременопауза	Постменопауза
Эстрон (пг/мл)	50→125[1]	30–35
Эстрона сульфат (пг/мл)	1000–1800[1]	350
Эстрадиол (пг/мл)	50→250[1]	10–20
ДГЭА-С (нг/мл)	1–3	0,1–2,7
Тестостерон (нг/мл)	<1	<1

[1] Концентрация в крови зависит от фазы менструального цикла.

ДГЭА-С — дегидроэпиандростерона сульфат.

ПРОЯВЛЕНИЯ МЕНОПАУЗЫ

Если оценивать возрастные эндокринологические изменения, то можно увидеть, что многие симптомы, появляющиеся у стареющих женщин, связаны с эстрогеновой недостаточностью или уменьшением секреции ГР и андрогенов. К нарушениям, которые точно связаны с недостатком эстрогенов, относятся вазомоторные симптомы и урогенитальная атрофия. Остеопороз также развивается в основном из-за дефицита женских половых гормонов, хотя возможно, что имеет значение и относительное снижение содержания ГР. То же самое можно сказать и в отношении гормонально-зависимого повышения частоты встречаемости атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и психоэмоциональных нарушений, включающих нарушения сна, слабость, изменения кратковременной памяти и, возможно, депрессии. ДГЭА-С и ГР могут также оказывать влияние на эти симптомы.

Вазомоторные симптомы

Вазомоторные симптомы (горячие приливы) встречаются примерно у 75–85% женщин в течение стадий −1 и +1. Хотя у 80% американских женщин эти симптомы длятся более 1 года, только у 25% женщин вазомоторные нарушения встречаются через 5 лет после прекращения менструаций. Исследования горячих приливов с наружным мониторированием температуры кожи показало, что приливы могут отмечаются с частотой 1 раз в 54±1 минут. В исследованиях сна было показано, что частые горячие приливы прерывают фазу сна с быстрыми движениями глаз и могут обусловливать психосоциальные жалобы. Горячие приливы по времени коррелируют с импульсами ЛГ, однако введение экзогенного ЛГ не индуцирует горячий прилив, что позволяет предположить, что выброс какого-то центрального медиатора приводит и к выбросу ЛГ, и к развитию горячего прилива.

Методом выбора лечения вазомоторных симптомов являются эстрогены. Настоящие рекомендации говорят о том, что это единственное показание к заместительной эстрогенотерапии (ЗЭТ/ЗГТ), и для этого лечения нужно применять наименьшие дозы (см. ниже). Ни один из других видов лечения не является столь же эффективным, как заместительная терапия, однако женщинам, которым противопоказана ЗЭТ, назначают и другие виды терапии. К этим альтернативным видами лечения относятся трансдермальный клонидин, эрголиновые алкалоиды и, наиболее последние, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Некоторое облегчение могут принести и большие дозы прогестерона.

Генитальная атрофия

Вагина, вульва, уретра и мочевой пузырь не только близки по эмбриональному развитию, но и все содержат рецепторы к эстрогенам. Атрофические процессы начинаются на стадиях −2 и −1. К наиболее распространенным симптомам относятся раздражение и истончение стенки влагалища с уменьшением его растяжимости, а также снижение выделения секрета, что приводит к сухости влагалища и боли во время полового акта. Эти изменения и изменение pH с последующими модификациями влагалищной флоры приводят к повышению риска инфекции мочеполового тракта. Лечение эстрогенами является методом выбора, и оно должно продолжаться до симптоматического улучшения как минимум 1–3 месяца. Системные дозы эстрогенов, необходимые для протективного действия на влагалище, несколько выше тех, которые требуются для профилактики остеопороза (см. ниже), поэтому для снижения системной дозы можно рекомендовать местные кремы или вагинальные кольца. Однако необходимо отметить, что после эстрогенизации и восстановления васкуляризации эффективность всасывания стероидов во влагалище очень высокая. Поэтому если целью является уменьшение системного всасывания гормонов, предпочтение следует отдавать кольцам пролонгированного действия, а не эстрогенсодержащим кремам.

Применяемые вагинально эстрогены часто облегчают симптомы частого мочеиспускания, дизурии, императивных позывов и недержания мочи. Менее выражен эффект облегчения стрессового недержания мочи.

Остеопороз

Остеопорозом называется состояние, при котором потеря костной массы достаточна для развития механического повреждения при минимальной травме. Главными факторами риска развития остеопороза являются пик плотности костной массы, которого достигают между 18–25 годами жизни (что показывает важность правильного построения костной массы у молодых), и скорость потери костной массы (которая ускоряется при дефиците эстрогенов). Первичный, или «сенильный», остеопороз обычно поражает женщин в возрасте 55–70 лет. Наиболее частыми точками поражения являются позвонки и трубчатые кости конечностей. Вторичный остеопороз является следствием либо специфических заболеваний (таких как гиперпаратиреоз), либо приема медицинских препаратов (таких как глюкокортикоиды) (см. главу 19).

Потеря костной массы в менопаузе начинается до последней менструации во время стадии −1. В США постменопаузальный остеопороз становится причиной более 1,3 миллионов переломов ежегодно. Более 250 000 переломов шейки бедра обусловлены первичным остеопорозом, при этом 15% пациентов умирают в течение первого года после перелома и 75% пациентов теряют способность свободно передвигаться, поэтому социальные потери — не говоря уже о финансовых затратах — крайне высоки.

Потеря костной массы составляет примерно 1–2% в год во время физиологической менопаузы и до 3,9% в год после оофорэктомии. На развитие остеопороза оказывают влияние также такие факторы, как генетическая предрасположенность, образ жизни, привычки питания и сопутствующие заболевания. Курение, избыточное употребление кофеина и алкоголя тоже негативно сказываются на состоянии костей, в то время как физические нагрузки оказывают на них положительное влияние. См. главу 19 для детального обсуждения костного минерального метаболизма и остеопороза.

A. Лечение

1. Эстрогенотерапия. Эстрогенотерапия действует через подавление костной резорбции. На фоне лечения эстрогенами увеличивается МПК и снижается риск переломов. Тем не менее после прекращения приема эстрогенов опять начинается быстрая и прогрессивная потеря костной массы. Через 4 года после отмены терапии костная плотность не отличается от таковой у лиц, никогда не принимавших эстрогены. Прием эстрогенов одобрен для профилактики остеопороза, а также для лечения уже развившегося заболевания. Было показано, что ежедневная пероральная доза конъюгированных конских эстрогенов 0,625 мг [illegible] или, в последнее время, 0,3 мг — достаточна для замедления потери костной массы и профилактики развития остеопороза. Более высокие дозы могут требоваться для лечения уже существующего заболевания.

2. Альтернативные методы лечения остеопороза.

а. Кальцитонин. Кальцитонин является гормоном, который обычно секретируется щитовидной

железой. Кальцитонин (лосося) применяется в виде назального спрея и специально разработан для того, чтобы уменьшить побочные эффекты, возникающие при подкожном введении. Этот препарат предпочтителен для женщин с недавними и болезненными переломами позвонков, так как было проведено немного исследований эффективности препарата и нет убедительных данных по поводу снижения риска перелома бедра. Было показано, что применение интраназального спрея повышает минеральную плотность кости и снижает риск переломов позвонков при уже имеющемся остеопорозе. Максимальное увеличение плотности кости происходит к 12–18-му месяцу лечения. При длительном лечении кальцитонином могут развиваться побочные эффекты, связанные с обратной регуляцией кальцитониновых рецепторов на остеокластах или формированием нейтрализующих антител. Часть пациентов не отвечает на лечение кальцитонином, и заранее предположить, кто не ответит, невозможно.

б. Бисфосфонаты. Эта группа веществ является аналогом пирофосфатов и имеет высокое сродство к гидроксиапатиту костного матрикса. Структура молекулы, лежащая в основе бисфосфонатов, позволяет получить большое количество ее модификаций, что привело к появлению различных типов препаратов этого класса, которые в разной степени оказывают влияние на кость. Первый из разработанных бисфосфонатов — этидронат — наиболее слабый агент. Далее были получены (перечислены в порядке повышения активности) памидронат, алендронат, ризедронат и ибандронат. При постоянном приеме более 6 месяцев этидронат нарушает минерализацию кости и может привести к остеомаляции. Были единичные сообщения о том, что и памидронат может также вызывать нарушение минерализации кости. Тем не менее длительный прием алендроната или ризедроната не обладает такими побочными эффектами.

Алендронат изучен лучше, чем кальцитонин, он достоверно снижает риск переломов у пациентов с остеопорозом. Алендронат снижает содержание маркеров костного ремоделирования и повышает МПК в поясничных позвонках, бедре и других частях скелета. Алендронат принимается перорально, рекомендуемая доза обычно 70 мг 1 раз в неделю или 10 мг ежедневно; препарат нужно принимать, строго соблюдая все рекомендации (принимать утром натощак, находиться в вертикальном положении в течение 30 минут после приема препарата). У него очень низкая биодоступность (около 1%), и поэтому так тщательно надо соблюдать все эти инструкции. При ежедневном приеме алендронат может также вызывать раздражение пищевода и желудка, особенно у женщин, которые исходно имели эзофагальный рефлюкс или заболевания желудка/двенадцатиперстной кишки. Ризедронат в дозе 35 мг/нед. или 5 мг/сут имеет сходную с алендронатом эффективность, и рекомендован к приему в этих дозировках. Ибандронат, последний из разработанных бисфосфонатов, имеет наименьшую дозу — 200 мг 1 раз в месяц.

На фоне приема алендроната, ризедроната и ипандроната увеличение МПК больше, чем на фоне приема кальцитонина или ЗГТ. Во время лечения бисфосфонатов не отмечается «феномена ускользания», отмечаемого при лечении кальцитонином.

Последние рекомендации по поводу относительно редкого приема бисфосфонатов связаны с их длительным периодом полужизни и способностью встраиваться в костный матрикс. Хотя данные о краткосрочном применении препаратов показывают значительное снижение риска переломов, эффекты длительного приема ранее никогда не исследовались.[1]

с. СМЭР. Первым представителем нового поколения веществ, называемых селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов (СМЭР), является ралоксифен. Препараты этой группы представляют собой новую альтернативу для пациенток с раком молочной железы в анамнезе или для длительного лечения остеопороза. Эти вещества в некоторых тканях действуют как селективные агонисты эстрогеновых рецепторов (кости и сердце), а в других — как антагонисты (молочная железа, матка и, возможно, головной мозг). Данные, полученные при изучении ралоксифена, говорят о его позитивном влиянии на минеральную плотность кости (хотя и менее выраженном по сравнению с алендронатом, ризедронатом и ибандронатом или ЗГТ) и протективном эффекте в отношении переломов.

Принято считать, что различные эффекты эстрогенов и антиэстрогенов связаны с активацией двух различных участков рецептора к эстрогенам (AF1 и AF2). Эстрогены и антиэстрогены увеличивают МПК, в частности — хотя бы частично — посредством регуляции гена ростового фактора TGF β.

[1] В настоящее время имеются результаты 10-летнего исследования применения алендроната. — *Прим. переводчика.*

г. Кальций и витамин D. Эти вещества являются важным дополнением для любой схемы антирезорбтивного лечения. Уменьшение способности абсорбировать кальций у женщин пожилого возраста частично связано с ослаблением активации эффектов витамина D. Женщины пожилого возраста меньше времени проводят на солнце, и количество витамина D, получаемое ими с пищей, может быть меньше, чем у более молодых женщин. Ежедневный прием 1500 мг кальция и 400–800 МЕ/д витамина D может снижать риск переломов на 10%.

д. Терапия препаратами-анаболиками. Недавно была подтверждена эффективность первой анаболической терапии тяжелого остеопороза — терапия паратиреоидным гормоном, или терипаратидом. Детали ее эффективности и приема у женщин с тяжелым менопаузальным остеопорозом описаны в главе 19.

Сердечно-сосудистые заболевания и атеросклероз

Сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место в структуре смертности среди населения стран Запада. Это чрезвычайно связано с возрастом и образом жизни. Доказано, что здоровый образ жизни снижает вероятность развития ССЗ. Известно, что среди женщин в постменопаузе возрастает заболеваемость ССЗ. Так как женщина в настоящее время проживает треть своей жизни в постменопаузе, роль профилактики ССЗ в этом возрасте невозможно переоценить. Большое количество данных свидетельствуют в пользу благотворного влияния заместительной терапии эстрогенами на ССЗ. Метаанализ этих данных часто затруднен из-за некорректного дизайна исследований. Исследования на животных и in vitro, так же как и оценка различных маркеров у женщин, показывают положительное превентивное влияние ЗГТ и заместительной терапии чистыми эстрогенами на развитие ССЗ. Однако последние рандомизированные исследования опровергли положительную роль ЗГТ.

Сначала изучали эффективность ЗГТ в качестве метода вторичной профилактики ССЗ. В исследовании «Сердце и заместительная терапия препаратами эстрогенов и гестагенов» (HERS) оценивалась эффективность ежедневного приема ЗГТ (комбинация эстрогенов 0,625 мг и 2,5 мг медроксипрогестерон ацетата) у 2763 женщин в постменопаузе (средний возраст 66,7 лет) с начальными проявлениями ССЗ. Исследование показало отсутствие какого-либо влияния ЗГТ на течение ССЗ несмотря на то, что было показано улучшение липидного профиля у пациенток, получавших ЗГТ. В ходе исследования «Эстроген-заместительная терапия и атеросклероз» (ERA), результаты которого были опубликованы в 2000 году, в течение 3,2 лет сравнивали эффект от терапии чистыми эстрогенами, комбинацией эстрогенов и прогестинов и плацебо у женщин в постменопаузе в возрасте от 42 до 80 лет. В результате этой работы не было выявлено значительной разницы в прогрессировании коронарного атеросклероза между тремя группами пациенток.

Инициатива во имя здоровья женщины (Women's Health Initiative — WHI) — первое крупное рандомизированное исследование, направленное на изучение первичной профилактики ССЗ. В этом исследовании сравнивали: (1) комбинацию конъюгированных конских эстрогенов (ККЭ) и медроксипрогестерон ацетата и плацебо; (2) ККЭ и плацебо. Целью работы было оценить преимущества и недостатки ЗГТ в проспективном рандомизированном исследовании.

WHI показало, что в группе пациенток, получавших комбинацию препаратов, отмечалось повышение частоты развития рака молочной железы (8 случаев на 10 000[1] женщин), при этом положительного влияния на ССЗ зафиксировано не было (потенциально риск развития ССЗ повышался). Фактически было зафиксировано увеличение количества случаев тромбообразования, инсультов и ИБС. Повышение риска тромбообразования, развития инсульта наблюдалось в течение всех 5 лет исследования, в то время как подавляющее большинство случаев ИБС развились на 1-м году приема препарата. Однако во время приема препаратов было отмечено убедительное уменьшение частоты переломов и рака толстой кишки.

В группе пациенток, получавших только ККЭ, было зафиксировано повышение риска развития инсульта и снижение риска переломов ребер по сравнению с группой, получавшей плацебо. Это исследование показало, что прием заместительной эстрогенной терапии не оказывает протективного действия на ССЗ. Интересным является факт, что в получающей ЗЭТ группе женщин наметилась тенденция снижения заболеваемости раком молочной железы (0,77, ДИ 0,59–1,01).

[1] Событие, развивающееся менее чем у 10 человек из 10 000, принято рассматривать как крайне редкое. — *Прим. переводчика.*

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

Исследование WHI не изучало влияния ЗГТ на приливы и атрофию влагалища. Безусловно, если ЗГТ назначается для профилактики остеопороза или сердечно-сосудистых заболеваний, то лучше отдать предпочтение альтернативным методам лечения этих заболеваний. Каждая женщина должна обсуждать со своим лечащим врачом оптимальную для себя терапию. Данное решение должно основываться не только на симптоматике, но и на медицинском и семейном анамнезе. Всем женщинам в постменопаузе необходимо рекомендовать правильно питаться, снизить вес, при необходимости, рационально увеличить физические нагрузки, снизить количество потребляемого алкоголя и кофеина, бросить курить.

БЕСПЛОДИЕ

Бесплодие — это невозможность парой зачать ребенка в течение 1 года регулярных половых контактов без использования контрацепции. Это определение базируется на том наблюдении, что 90% пар достигают беременности в течение 1 года половых контактов без использования контрацепции. В 1995 году были получены данные, что 7% семейных пар репродуктивного возраста бесплодны. Однако диагноз бесплодия в данном случае не означает, что данная пара не сможет забеременеть — более точно было бы называть это состояние «субфертильность», или ограниченная возможность забеременеть. Фактически фертильный потенциал среди популяции можно лучше оценить с помощью переменных, которые характеризуют один месячный цикл. Для количественной характеристики одного менструального цикла используются два показателя **фекундабильность** и **фекундность**. Фекундабильность — это возможность забеременеть в течение одного менструального цикла, для здоровых пар этот показатель равен 25%. Фекундность — сходный показатель, определяется как способность родить жизнеспособного ребенка в течение одного менструального цикла.

В США количество обращений в лечебные учреждения по поводу бесплодия существенно возросло. В 1995 году, по данным национального обзора семейного роста, 9,3 млн. женщин лечились по поводу бесплодия по сравнению с 6,8 млн. в 1988 году. Столь существенный рост говорит не столько о повышении образованности граждан в данном вопросе, сколько об общих социально-экономических и демографических изменениях в нашем обществе. Это также свидетельствует о повышении среднего возраста пар, стремящихся родить ребенка. К тому же важную роль играет возрастание использования контрацепции и желание отложить рождение ребенка на 2 последние декады репродуктивного периода женщины. Примерно 25% женщин в США рожают первого ребенка после 35 лет.

Возраст женщины существенно влияет на ее детородную функцию задолго до наступления менопаузы. Один из факторов — это деградация яичниковых фолликулов. У 38-летней женщины на 75% процентов меньше функционирующих фолликулов, чем у женщины до 30 лет. Еще один фактор — это увеличение с возрастом частоты выкидышей. Частота выкидышей возрастает с 10% у женщины до 30 лет до 40% у женщины после 40 лет. На увеличение количества выкидышей может также влиять старение самого ооцита: у «пожилого» фолликула возрастает частота мейотической дисфункции, приводящая к увеличению частоты хромосомных нарушений.

Основные причины женского бесплодия могут быть условно разделены на 3 основные группы: 1) нарушения овуляции; 2) тубо-овариальные нарушения; 3) мужской фактор. Эти расстройства являются причиной бесплодия у 80–85% пар, при этом в 15% случаев выявляются одновременно 2 или более из описанных выше факторов. У 20% пар причина бесплодия не укладывается в приведенную выше классификацию и определяется как «необъяснимое бесплодие». В этой главе мы кратко опишем причины бесплодия, диагностику и лечение.

ДИАГНОСТИКА БЕСПЛОДИЯ

Нарушения овуляции

Нарушения овуляции являются причиной бесплодия в 25% случаев. Наличие овуляции можно выяснить из анамнеза. Если у женщины регулярные, циклические менструации каждый месяц, то можно предположить, что у нее в 98% циклов происходит овуляция. Одновременно с этим, отсутствие у женщины регулярных менструаций не является абсолютным признаком нарушений овуляции.

Единственным способом подтверждения овуляции является зачатие. Тем не менее существуют различные методы определения овуляции. Например, примерно во время овуляции наблюдается скачок базальной температуры. До овуляции утренняя

базальная температура ниже 36,7° С, после овуляции базальная температура (БТ) возрастает в течении 1–2 дней минимум на 0,2° С. Вследствие увеличения содержания прогестерона, секретируемого желтым телом, опосредованно — через влияние на гипоталамус — повышается БТ, это повышение сохраняется приблизительно в течение 2 дней после овуляции, так как эффект прогестерона на гипоталамус время- и дозозависим. Таким образом, измерение БТ не может быть проспективным предиктором овуляции. Свидетельствовать о наличии овуляции может также средняя концентрация прогестерона в лютеиновую фазу цикла. Если содержание прогестерона выше 3 мкг/дл (9,5 нмоль/л) — это значимый показатель наличия овуляции в этом цикле. Наличие овуляции может также подтвердить биопсия эндометрия. Ее проводят в лютеиновую фазу цикла, по гистологической картине эндометрия можно судить о концентрации прогестерона в крови. И наконец, об овуляции можно судить по данным УЗИ: происходит уменьшение размера фолликула или исчезновение до этого развивающегося фолликула. Все эти методы подтверждают, что овуляция произошла.

Существует всего несколько способов показать, что овуляция должна произойти, из них самый распространенный способ — определение выброса ЛГ. После пика выброса ЛГ овуляция происходит чаще всего в течение 34–36 часов.

У многих женщин, несмотря на наличие овуляции, может наблюдаться дефект лютеиновой фазы цикла, который характеризуется недостаточным количеством и продолжительностью секреции прогестерона желтым телом. Оплодотворенная яйцеклетка может имплантироваться в матку в течение определенного отрезка времени. Существует теория, что недостаток прогестерона отрицательно влияет на процесс имплантации. Однако дефект лютеиновой фазы цикла трудно диагностировать, так как не существует четкого определения этого состояния. Обычно данный диагноз устанавливается на основании гистологической картины эндометрия: если рост эндометрия во время лютеиновой фазы отстает более чем на 2 дня от нормального развития, можно диагностировать дефект лютеиновой фазы. Однако под этот критерий попадают около 30% здоровых женщин, у которых нет проблем с зачатием. Другой способ диагностики недостаточности лютеиновой фазы — измерение среднего уровня прогестерона во вторую фазу цикла. В случае если концентрация прогестерона менее 10 нг/мл, можно диагностировать недостаточность лютеиновой фазы. Этот метод имеет свои ограничения, так как у прогестерона импульсная секреция, и концентрация прогестерона в крови может меняться в течение 1 часа. Более того, отсутствие четких диагностических критериев и возможностей определения недостаточности лютеиновой фазы ставит этот диагноз и его связь с субфертильностью под сомнение. Наконец, для лечения необъяснимого бесплодия эмпирически разработаны специальные схемы лечения, и позже начинать лечение (см. ниже: суперовуляция с ВМИ) для проведения более точной диагностики не имеет большого смысла. В будущем в поиске более точного диагноза возможно помогут более совершенные исследования белков эндометрия (например, интегринов, гликоделинов), участвующих в процессе имплантации.

Причины ановуляции обсуждались ранее. Все пациентки с ановуляцией должны сдать анализ крови для определения концентраций пролактина, ТТГ и, при необходимости, андрогенов — для уточнения причины нарушения овуляции. Лечение непосредственно зависит от этиологии овуляторных нарушений (более подробно обсуждается ниже). Спорно то, что всем пациенткам необходимо оценивать ФСГ, ЛГ и эстрадиол в раннюю фолликулярную фазу для оценки резерва яичников.

Тубо-овариальные нарушения

Бесплодие, связанное с нарушением анатомии органов малого таза, диагностируется более чем у 30% бесплодных пар. Основные тубо-овариальные нарушения, ассоциированные с бесплодием, — это повреждения маточных труб и образование спаек, в то время как эндометриоз — это первичное заболевание, ведущее к субфертильности. Среди причин повреждения труб и спайкообразования — постинфекционные состояния, эндометриоз, операции на органах малого таза в анамнезе (особенно операции по поводу аппендицита, осложнившегося перитонитом). Воспалительные заболевания малого таза чаще всего вызываются инфекциями, передающимися половым путем. Известные микроорганизмы, являющиеся причиной данных инфекций, — хламидия и *Neisseria gonorrhoeae*. Симптомы очень неспецифичны и разнообразны, но часто включают в себя боль внизу живота, тошноту, вагинальные выделения. Однако около 30% хламидийных инфекций могут протекать латентно и оставаться не диагностированными до наступления субфертильности.

Эндометриоз — это присутствие желез и стромы эндометрия вне маточного эндометрия. Клиническая картина эндометриоза значительно варьирует: от отсутствия какой-либо клинической симптоматики, кроме субфертильности, до сильных болей в малом тазу, дисменореи и диспареунии. Подтверждением данного диагноза является патоморфологический анализ перитонеальных разрастаний. Эндометриоз развивается примерно у 3–10% женщин репродуктивного возраста и является причиной женской субфертильности до 25–35% случаев.

Патогенез эндометриоза до сих пор окончательно не ясен. Основная теория (Сампсона) говорит о ведущей роли ретроградного поступления менструальных выделений в брюшную полость. Хорошо известен тот факт, что менструальные выделения могут поступать через маточные трубы в малый таз. Существует мнение, что этот феномен возникает практически у всех менструирующих женщин. Существуют свидетельства того, что эндометрий в дальнейшем проникает в брюшину и пролиферирует в ней. Существует теория, что в норме иммунная ткань препятствует имплантации и разрастанию эндометрия, но в случае иммунологических нарушений этого не происходит, и у женщины развивается эндометриоз.

Существует связь между эндометриозом и спаечной болезнью. Причинами бесплодия в данном случае являются структурные аномалии и нарушение функции половых органов. Однако в легких случаях эндометриоза, когда нет выраженных анатомических нарушений, причина бесплодия остается неясной и противоречивой. Существуют данные о том, что перитонеальная жидкость при эндометриозе содержит большое количество макрофагов и медиаторов воспаления. Некоторые работы свидетельствуют о том, что воспалительные изменения ведут к негативному влиянию на фолликулогенез, миграцию яйцеклетки, оплодотворение и имплантацию.

Нарушения проходимости маточных труб могут быть диагностированы с помощью гистеросальпингографии или хирургическим методом. Гистеросальпингография включает в себя введение контрастного вещества в шейку матки и дальнейшую флюроскопию, с оценкой транспорта контраста в матку, маточные трубы, а затем в брюшную полость. Конечный этап диагностики эндометриоза — хирургический, чаще лапароскопия. Диагностическую лапароскопию проводят при явном подозрении по данным анамнеза на эндометриоз или на спаечную болезнь, при наличии в анамнезе воспалительных заболеваний малого таза и операции в малом тазу. Диагностическая лапароскопия также проводится при других неясных причинах бесплодия.

Мужские причины бесплодия

Мужской фактор является причиной бесплодия пары в 40–50%, поэтому мужчина должен обязательно обследоваться по поводу бесплодия. Основной диагностический тест для мужчины — это спермограмма. Хотя это довольно описательный тест (объем, количество, подвижность, морфология), по нему можно судить о причинах бесплодия. Данный анализ должен использоваться в качестве скрининга здоровья мужчин во всех бесплодных парах. Чтобы понять патофизиологию мужского бесплодия, необходимо вспомнить физиологию сперматогенеза и анатомию мужской половой системы (см. главу 13).

Необъяснимое бесплодие (бесплодие без видимой причины)

Приблизительно у 15–20% пар после детального обследования причина бесплодия остается неизвестной. Обязательными исследованиями являются: оценка регулярности менструального цикла, оценка концентраций прогестерона и/или ЛГ, гистеросальпингография для уточнения проходимости фаллопиевых труб, а также спермограмма. Термин «необъяснимое» говорит о том, что существует потенциальное объяснение субфертильности, но причина пока не выяснена. Причины могут скрываться в нетипичных нарушениях фолликулогенеза и взаимодействии яйцеклетки со сперматозоидом, дефектах имплантации.

Некоторые работы описывают примеры «необъяснимого» снижения фертильности. Показано, что вероятность беременности и рождения жизнеспособного ребенка за 1 менструальный цикл у молодой пары (женщине менее 40 лет) при необъяснимом бесплодии составляет от 3 до 5%, для сравнения — у идентичной по возрасту пары с нормальной фертильностью этот показатель равняется 20–25%. Лечение описывается ниже.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БЕСПЛОДНОЙ ПАРЫ

Необходимо помнить, что у любой пары есть возможность спонтанно забеременеть. Последние

исследования показывают, что средняя вероятность родить здорового ребенка у пары, прошедшей консультацию по поводу бесплодия и не получающей лечения, в течение 3 лет после консультации равна 25–40%. Наличие эндометриоза, трубной непроходимости снижает количество спонтанных беременностей и вынашивания здорового ребенка на 50%. Отсутствие детей в течение 3 лет, возраст женщины более 30 лет, первичное бесплодие — важные негативные прогностические факторы. Обследование должно отталкиваться от распространенных причин бесплодия: нарушения овуляции, тубо-овариальные нарушения, мужское бесплодие.

Нарушения овуляции

Выбор тактики лечения должен, по возможности, отталкиваться от диагноза. Для женщины это означает, что сначала должна быть выяснена причина овуляторных нарушений, а затем назначено специфическое лечение. Это увеличивает положительный эффект от лечения и снижает риск осложнений (выкидыши и многоплодная беременность). Лечение может включать в себя использование агонистов дофамина (при гиперпролактинемии), заместительную терапию препаратами гормонов щитовидной железы (при гипотиреозе), импульсное введение при ГнРГ (при гипогонадотропном гипогонадизме), кломифен цитрат (при СПКЯ). Самая распространенная причина ановуляции — это СПКЯ. У пациенток с СПКЯ стимуляция овуляции проводится с помощью кломифена цитрата — нестероидного агониста-антагониста эстрогенов, который блокирует ось «гипоталамус–гипофиз» от обратного отрицательного влияния циркулирующих эстрогенов. В результате повышенные концентрации гонадотропинов стимулируют созревание фолликулов и овуляцию. Так как синдром поликистозных яичников связан с инсулинорезистентностью, в лечении СПКЯ дополнительно используются сенситайзеры к инсулину, например, метформин.

Тубо-овариальные нарушения

В целом спаечные процессы в трубах лечатся хирургическим путем. Необходимо максимально оценить локализацию и распространенность поражения. Пациенткам с окклюзией дистальной части трубы рекомендуют применение вспомогательных репродуктивных технологий — экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). В случае выраженного поражения маточных труб в сочетании с другими нарушениями (нарушениями овуляции, мужским бесплодием), или если потенциальным будущим родителям более 35 лет, вероятность успешного хирургического лечения снижается на 50%, в таком случае лучше отказаться от хирургического лечения и перейти к вспомогательным репродуктивным технологиям (ВРТ). Исключением из этого правила являются больные с гидросальпингсом, подтвержденным на УЗИ. Данное заболевание ведет к снижению эффективности ВРТ. Необходимо предварительно хирургически удалить проксимальную часть окклюзированной трубы для предупреждения «контаминации» полости матки.

Существующие данные по лечению эндометриоза легкой степени противоречивы. Хорошо спланированное рандомизированное исследование канадских ученых показало положительный эффект хирургического лечения эндометриоза легкой степени. По данным этой работы, частота беременностей в течение 9 мес. после лапароскопии была равна 27%, тогда как в группе нелеченых больных частота беременностей была равна 18%. Тяжелый эндометриоз (который влияет на анатомию органов малого таза и поражает яичники) необходимо лечить хирургически с целью восстановления нормальной анатомии органов малого таза. Высокоэффективных методов лечения эндометриоза и связанного с ним бесплодия на настоящий момент нет.

Мужские причины бесплодия

Подробно мужское бесплодие описано в главе 13. Терапия бесплодия у мужчины, так же как и у женщины, должна быть направлена на устранение причины бесплодия. Обструктивные заболевания можно лечить хирургическим путем. Варикоцеле и связанное с ним стрессовое снижение качества спермы (снижение подвижности и ухудшение морфологии сперматозоидов) также лечится хирургическим путем. Все эндокринные нарушения, которые реже встречаются у мужчин по сравнению с женщинами, также должны быть скорргерированы (например, гиперпролактинемия). К сожалению, в большинстве случаев лечение мужского бесплодия требует комбинированного подхода, сходного с описанным ниже.

Бесплодие без видимой причины

Терапия идиопатического бесплодия сложна как для врача, так и для пациента, так как не известна причина заболевания. Хотя не разработаны четкие рекомендации по лечению этого состояния, подтвержденные с точки зрения доказательной

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

медицины, основные усилия должны быть направлены на повышение уровня фекундабильности. Существует два основных метода лечения данного состояния: суперовуляция яичников с внутриматочной инсеминацией и ЭКО.

Методы суперовуляции были разработаны, чтобы качественно и количественно (увеличение количества зрелых фолликулов) улучшить цикл. Для суперовуляции можно использовать кломифена цитрат или гонадотропины. Однако если комбинировать суперовуляцию с внутриматочной инсеминацией отмытой спермы (табл. 14.7), частота беременностей возрастает. При ЭКО вероятность скорейшего наступления беременности еще выше. Однако процедура ЭКО гораздо более дорогая и инвазивная процедура. ЭКО проводится в случае, если 2–3 цикла суперовуляции с внутриматочной инсеминацией закончились безрезультатно. Чем старше пациенты, тем быстрее должна быть выбрана более агрессивная тактика лечения.

КОНТРАЦЕПЦИЯ

Около 50% беременностей в США являются незапланированными. Среди девочек-подростков незапланированная беременность встречается чаще, чем в зрелом возрасте (в 82% и 77% случаев соответственно), что составляет в США 3,5 млн. незапланированных беременностей ежегодно. Появление оральных контрацептивов позволило женщинам планировать деторождение. Однако около 50% незапланированных беременностей случается из-за неэффективности контрацепции. Возможными причинами этого могут быть недостаток образования, несовершенство комплаентности, наличие побочных эффектов. В этой главе обсуждаются разные методы гормональной контрацепции. Также мы обсудим, к каким группам пациентов применимы различные варианты контрацепции, их механизмы, побочные эффекты, и как избежать неэффективности этих методов. В конце главы освящаются вопросы экстренной контрацепции.

Таблица 14.7. Частота наступления беременности после лечения по поводу идиопатического бесплодия. Совокупность данных для каждого вида лечения[1]

Вид лечения	Количество исследований	Количество (%) беременностей на инициируемом цикле	Процент беременностей за инициированный цикл с учетом ее качества
Группы контроля	11	64/3,538 (1,8)	1,3
Контрольные группы в рандомизированных исследованиях	6	23/597 (3,8)	4,1
Внутриматочная инсеминация (ВМИ)	9	15/378 (4)	3,8
Кломифен цитрат	3	37/617 (6)	5,6
Кломифен цитрат + ВМИ	5	21/315 (6,7)	8,3
Человеческий менопаузальный гонадотропин (чМГ)	13	139/1806 (7,7)	7,7
чМГ+ВМИ	14	207/1133 (18)	17,1
ЭКО	9	378/683 (22,5)	20,7
ИКСИ	9	158/607 (26,0)	27,0

[1] Перепечатано с разрешения из *Guzick D.S. et al:* Efficacy of treatment of unexplained infertility. Fert Steril. 1998; 70: 207.

ИФТГ — интрафолликулярный трансфер гамет; чМГ — человеческий менопаузальный гонадотропин; ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение; ВМИ — внутриматочная инсеминация.

ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ

Комбинированные

В США оральные контрацептивы являются наиболее распространенным методом контрацепции. Существует два типа оральных контрацептивов: комбинированные препараты и препараты, содержащие только прогестерон. Различные гормоны, использующиеся для создания контрацептивов, представлены на рис. 14.14.

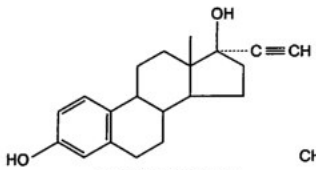
Развитие оральной контрацепции началось с выделения прогестерона. Тем не менее его изоляция была весьма дорогой и сложно осуществимой задачей. Было обнаружено, что этистерон — производное андрогенов — обладает прогестероновым действием и его намного легче синтезировать, чем сам прогестерон. Прогестагенная активность увеличивается с переходом карбоксильной группы в 19-е положение, и был синтезирован новый препарат, который назвали норэтиндрон. При введении этого вещества подавлялась овуляция. При проведении очистки норэтиндрона была обнаружена примесь эстрогенов. При удалении этой примеси у женщин стали отмечаться прорывные кровотечения. Тогда эстрогены были добавлены обратно, и таким образом были созданы комбинированные оральные контрацептивы первого поколения, одобренные FDA в 1960 г.

Оральные контрацептивы делят на препараты разных поколений в зависимости от дозы и типа гормонального вещества. Препараты первого поколения содержат более 50 мкг этинилэстрадиола или местранола и какой-либо прогестин. Побочные эффекты, связанные с применением высоких доз эстрогенов, — такие как коронарные тромбозы — способствовали созданию препаратов второго поколения, содержавших менее 50 мкг этинилэстрадиола и другие прогестины, не являющиеся производными левоноргестрела. Далее внимание было сконцентрировано на прогестинах, которые, как считалось, обладают побочными андрогенными эффектами, такими как нарушения липидного профиля и толерантности к глюкозе. Это привело к созданию препаратов третьего поколения, содержавших и более низкие дозы эстрогенов (20–30 мкг этинилэстрадиола), и новейшие прогестины (гонаны: дезогестрель или норгестимат). Действительно, проведенные исследования продемонстрировали уменьшение побочных метаболических нарушений на фоне использования этих прогестинов, однако нет убедительных данных о снижении сердечно-сосудистых нарушений. Другой недавно выделенный прогестин, дроспиренон, помимо своих прогестагеновых эффектов обладает антиминералокортикоидной и антиандрогенной активностью. Являясь скорее аналогом спиронолактона, чем андрогенов, он комплементарно связывается с рецепторами альдостерона, что может нейтрализовать эстрогеновую стимуляцию ренин-ангиотензиновой системы и обеспечить более стабильный вес и меньшую задержку жидкости. Новый комбинированный оральный контрацептив Yasmin[1], содержащий 3 мг дроспиренона и 30 мкг этинилэстрадиола, недавно был одобрен FDA и будет рекомендован женщинам с гиперандрогенией или другими побочными эффектами оральных контрацептивов. Тем не менее антиандрогенные свойства дроспиренона относительно невелики по сравнению с ципростерона ацетатом или с терапевтическими дозами спиронолактона, применяемых для лечения гирсутизма.

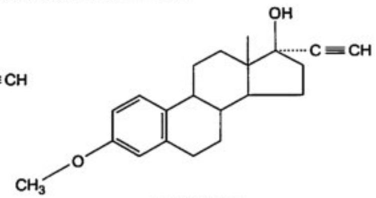
Контрацептивы также можно классифицировать на основании формул препаратов или режимов (фаз) их введения. Основной идеей для разработки многофазовых препаратов было дальнейшее снижение дозы вводимых прогестинов для уменьшения метаболических нарушений, связанных с их приемом, и таким образом снижение общего числа побочных эффектов. Традиционные монофазные препараты (например, Loestrin) содержат 30 мкг этинилэстрадиола и 1,5 мг норэтиндрона. Пациентки получают данные дозы гормонов ежедневно в течение 3 недель, затем следует 1-недельный перерыв. Доза прогестерона остается постоянной в течение цикла. Другой тип контрацептивов — двухфазные препараты (например, Ortho-Novum 10/11), содержащие 35 мкг этинилэстрадиола, а также 0,5 мг или 1 мг норэтиндрона. 0,5 мг норэтиндрона применяется в первые 10 дней месяца, а 1 мг — в течение последующих 11 дней. Последние 7 дней цикла гормоны не применяются. При использования данной комбинации теоретически может увеличиться частота прорывных кровотечений и наступления беременности. Однако при проведении метаанализа не было обнаружено значимых отличий, хотя доступно ограниченное количество исследований.

[1] В России применяется под названием «Ярина» – *Прим. переводчика.*

Эстрогены: ЕЕ. Местранол (не зарегистрирован в США)

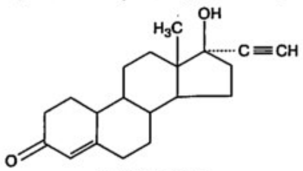


Этинилэстрадиол

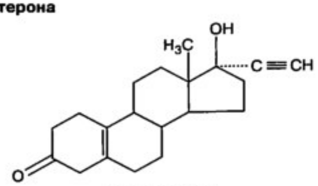


Местранол

Прогестины производные 19-нортестостерона

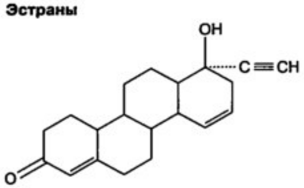


Норэтиндрон



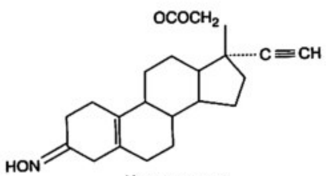
Норэтиндрел

Эстраны

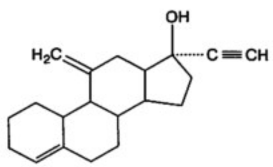


Левоноргестрел

Производные левоноргестрела



Норгестимат

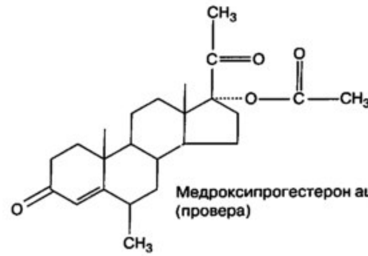


Дезогестрел

Рис. 14.14. Компоненты оральных контрацептивов. Все компоненты, кроме эндогенных гормонов, — синтетические стероиды *(см. продолжение рис. на с. 159)*

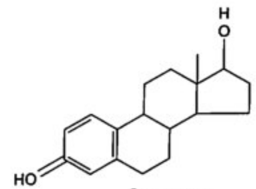
Из-за предположения, что двухфазные препараты могут недостаточно предотвращать прорывные кровотечения и беременность, были созданы новые фазовые препараты. Трехфазные препараты (например, Triphasil, Ortho-Novum 7/7/7) содержат 0,5, 0,75 или 1 мг норэтиндрона и 35 мкг этинилэстрадиола. Теоретически, данная комбинация способствует лучшему контролю менструального цикла. Существует также несколько других комбинаций, в которых изменено содержание эстрогенов для лучшей регуляции менструального цикла (Triphasil-30, 40 и 50 мкг этинилэстрадиола) и возможного сокращения частоты внутренних кровотечений. Сравнительный метаанализ двух- и трехфазных комбинаций показал, что трехфазные препараты значительно улучшают контроль

Прегнаны

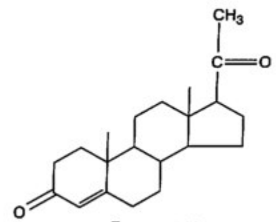


Медроксипрогестерон ацетат (провера)

Эндогенные гормоны



Эстрадиол



Прогестерон

Рис. 14.14. Компоненты оральных контрацептивов. Все компоненты, кроме эндогенных гормонов, — синтетические стероиды *(окончание, начало рис. см. на с. 158)*

менструального цикла. Тем не менее в состав тестируемых препаратов входили разные прогестины, и скорее в большей степени повлиял на регуляцию цикла именно вид прогестина, а не фазовый режим введения. Также проводился дополнительный метаанализ для оценки регуляции менструального цикла и метаболических эффектов трехфазных препаратов по сравнению с монофазными. При проведенном анализе не было выявлено значимых отличий между препаратами. Таким образом, не получено веского научного обоснования в пользу применению фазовых комбинаций, а не монофазных препаратов.

Фармакологическая активность прогестинов зависит от прогестагенной активности и биодоступности каждого прогестина, а также от его дозы. Соотношение относительной силы воздействия различных прогестинов таково: левоноргестрел > норгестрел > норэтиндрон. Активным эстрогеновым компонентом оральных контрацептивов является этинилэстрадиол (даже при введении местранола).

Даже если гормоны поступают в организм в течение 21 дня цикла, содержания прогестинов достаточно для ингибирования быстрого роста фолликулов в течение еще 7 дней. На рис. 14.15 показано, что даже во время нескольких дней цикла без приема стероидов не отмечается увеличения содержания эстрогенов, которое свидетельствовало бы о росте и созревании фолликулов. Возможно, пропуск приема препаратов после этого периода ответственен за возникновение некоторых незапланированных беременностей. Таким образом, важно не удлинять этот период.

Фармакологические дозы прогестинов ингибируют овуляцию посредством подавления импульсной секреции гонадолиберина и, возможно, ингибирования высвобождения гипофизарного ЛГ. Прогестины также ухудшают имплантацию и способствуют выработке густой, скудной слизи, что замедляет проникновение сперматозоидов. Но эти эффекты играют минимальную роль в механизмах оральной контрацепции.

Этинилэстрадиол помогает предупредить выделение доминантного фолликула посредством подавления ФСГ. Помимо ингибирования ФСГ, этинилэстрадиол обеспечивает стабильность эндометрия, снижая частоту возникновения кровотечений.

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

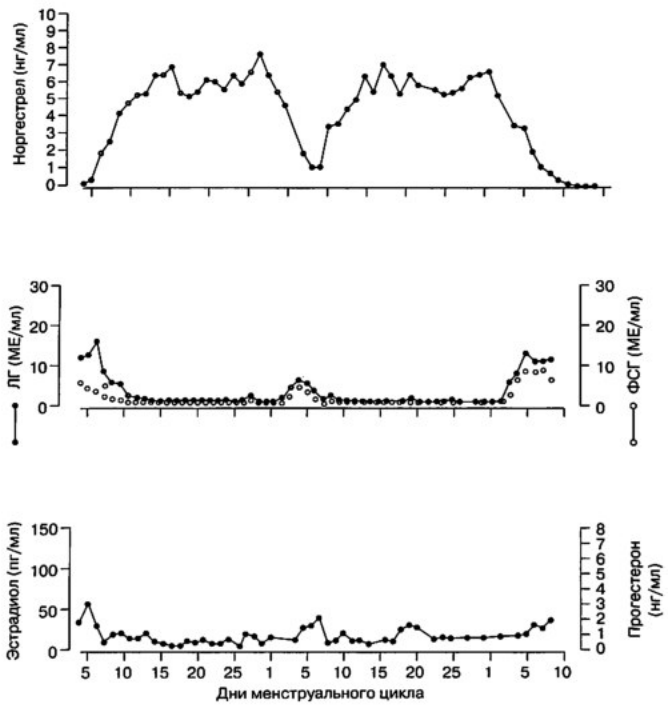


Рис. 14.15. Участие прогестинов в стероидогенезе и овуляции. (Перепечатано с разрешения из *Brenner P.F. et al:* Serum levels of d-norgestrel, luteinizing hormone, folliclestimulating hormone, estradiol and prosterone in women during and following ingestion of combination oral contraceptives containing dl-norgestrel. Am J Obstet Gynecol. 1997; 129: 133.)

Также он активирует рецепторы прогестерона и снижает его выведение, потенцируя таким образом активность прогестинов.

Чаще всего препараты принимаются ежедневно 3 недели из 4, желательно в одно и то же время суток (это наиболее важно для препаратов, содержащих только прогестины). Такой режим приема был разработан для имитации менструального цикла с ежемесячными менструальноподобными кровотечениями. Обычно прием начинают в первое воскресенье после менструации (для трехфазных препаратов в первый день менструации). Альтернативный вариант — начать прием во время визита к врачу, вне зависимости от дня цикла, с дополнительными методами контрацепции на 7 дней («Quick-Start»). Преимущество такого метода — в немедленном достижении контрацептивного эффекта без побочных кровотечений. К тому же, женщины, принимающие препараты согласно этому методу, чаще начинают и вторую упаковку оральных контрацептивов благодаря увеличению комплаенса. При 28-дневной имитации менструального цикла в течение 7 дней женщина остается без приема гормональных препаратов. Если этот промежуток продолжается больше 7 дней, возможна овуляция. Поэтому после такого перерыва в приеме препаратов особенно важно не забывать принимать препараты. С другой стороны, женщина может продолжить прием препаратов без перерыва, чтобы избежать менструальноподобного кровотечения. В рандомизированном исследовании, проводившем сравнение постоянного и традиционного циклического

режимов приема контрацептивов, была выявлено, что на фоне постоянного приема статистически значимо чаще возникают прорывные кровотечения, хотя (в общем) они длятся столько же дней, как и при циклическом приеме, но в меньшем объеме. Для женщин, желающих избежать ежемесячных кровотечений, созданы новые препараты: их принимают в течение 84 дней постоянно, а затем следует 1-недельный перерыв. Такой режим приема легко осуществим также с традиционными упаковками оральных контрацептивов.

Ежедневный прием препаратов улучшает комплаенс и контрацептивный эффект. Невыполнение рекомендованного ежедневного приема в одно и то же время и непонимание состава препаратов может привести к пропуску двух и более таблеток в течение цикла. Для снижения неэффективности оральных контрацептивов женщинам необходимо знать, что если они забудут выпить таблетку, им следует использовать барьерные методы контрацепции.

После родов женщины, не кормящие грудью, могут начать прием оральных контрацептивов через 3 недели после родов. Кормящим матерям рекомендуется отсрочить прием препаратов до 3 месяцев после родов. Эти рекомендации основаны на возможности снижения лактации на фоне приема эстрогенов, однако эти опасения не имеют значения, когда лактация уже полностью установилась.

Невыполнение правил приема оральных контрацептивов увеличивает частоту незапланированных беременностей. Адекватный контроль рождаемости в настоящее время достигается в 32–85% случаев в общей популяции. Среди лиц молодого возраста продолжают прием оральных контрацептивов примерно 50% лиц, и примерно 25% женщин прекращают прием оральных контрацептивов в течение первого года. Эффективность оральных контрацептивов при полном соблюдении правил приема составляет 0,1 случай незапланированной беременности на 100 женщин в год (0,1 из 100 принимавших препараты). При типичном приеме незапланированные беременности наступают в 3% случаях, причем в первый год приема препаратов этот показатель может достигать 7,3–8,5%. Побочные эффекты обусловлены, в основном, несоблюдением правил приема. Наиболее частым побочным эффектом являются прорывные кровотечения. Другими нежелательными реакциями могут быть набухание и болезненность молочных желез, тошнота. Также возможны головные боли, набор веса, депрессия. Некоторые исследователи отмечают, что изменение дозы эстрогенов может уменьшить нежелательные явления. Неэффективность препаратов может быть связана с параллельным приемом лекарственных средств (например, рифампина, гидантоина), усиливающих метаболизм гормональных веществ.

А. Дополнительные преимущества

Существуют неконтрацептивные положительные эффекты приема этих препаратов: сокращение ежемесячной кровопотери (уменьшение железодефицита) и уменьшение болей во время менструаций, а также снижение частоты заболеваний молочных желез и масталгий. Оральные контрацептивы также уменьшают частоту воспалительных заболеваний малого таза и внематочной беременности. Другим значительным положительным влиянием является снижение риска возникновения рака яичников, эндометрия и колоректального рака. Применение оральных контрацептивов также оказывает положительный косметические эффекты, могут способствовать уменьшению избыточного роста волос и исчезновению акне (см. СПКЯ). Оральные контрацептивы часто назначаются для использования их дополнительных преимуществ, а не для предохранения.

Б. Потенциальные риски

Обычно оральные контрацептивы расцениваются как безопасные для большинства женщин препараты, однако возможные побочные реакции должны находиться под пристальным вниманием. К сожалению, в литературе очень много противоречивых фактов. В этом разделе обсуждаются исследования, касающиеся противоречивых данных о побочных эффектах.

Хотя эстрогены в составе оральных контрацептивов ответственны за тенденцию к увеличению содержания триглицеридов и общего холестерина, концентрации липидов во время приема препаратов остаются в пределах нормальных значений. При этом на фоне приема оральных контрацептивов несколько увеличивается содержание ЛВП и снижается ЛНП. Прогестины ослабляют эти эффекты за счет противоположного влияния на метаболизм. Хотя известно, что снижение соотношения ЛВП/ЛНП связано с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, значение изменений липидного профиля при применении контрацептивных препаратов неясно. По данным исследований, нет явного увеличения частоты инфаркта миокарда

у здоровых некурящих женщин, принимающих оральные контрацептивы. У пациенток с другими факторами кардиоваскулярного риска, такими как артериальная гипертензия,— по крайней мере, в Европе — отмечается увеличение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний до 12 раз. Курение и возраст старше 35 лет относятся к факторам высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний, и этот риск увеличивается при приеме оральных контрацептивов. При выкуривании более 15 сигарет в день относительный риск развития сердечно-сосудистой заболеваний составляет 3,3, а при использовании оральных контрацептивов возрастает до 20,8. Если женщина выкуривает менее 15 сигарет в день, относительный риск развития кардиоваскулярных осложнений составляет 2,0 и 3,5 соответственно. У бывших курильщиц через 1 год не отмечается значимого увеличения риска по сравнению с некурящими. Прием оральных контрацептивов первого поколения (более 50 мкг этинилэстрадиола) увеличивает относительный риск развития инсульта (ишемического или геморрагического) до 5,8. При использовании препаратов со сниженным содержанием этинилэстрадиола (менее 50 мкг) у здоровых некурящих женщин риск развития инсульта значимо не повышается. Для сравнения — относительный риск развития геморрагического инсульта у женщин с артериальной гипертензией составляет 10,2–14,2. Женщины, принимающие оральные контрацептивы, должны регулярно обследоваться для выявления факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, что позволит избежать повышения рисков и обеспечит безопасность приема.

При использовании оральных контрацептивов вдвое или втрое увеличивается риск тромбозов глубоких вен и эмболии легочной артерии. Механизм, посредством которого оральные контрацептивы потенцируют развитие венозных тромбозов, не известен, но нельзя исключить эстроген-зависимые изменения в системе. К ним относятся увеличение содержания факторов свертывания и активация тромбоцитов, а также снижение содержания протеина S и ослабление фибринолитической активности. Тем не менее эти изменения, выявляемые при обычных исследованиях коагулограммы, не являются предикторами тромбоза глубоких вен. Увеличивает риск развития венозных тромбозов наличие тромбофилии. Частота обнаружения V фактора Лейдена в популяции составляет 5%, частота встречаемости тромбозов глубоких вен среди этой когорты находится в пределах 60 случаев на 100000 в год, а при применении оральных контрацептивов она приближается к уровню 280–300 на 100000 в год. Исходная частота тромбозов глубоких вен у женщин приблизительно 3 на 100000 в год, а у принимающих оральные контрацептивы — 9,6–21,1 на 100000 в год. Для сравнения, во время беременности частота тромбозов глубоких вен составляет 60 на 100000 в год. С возрастом (старше 40–44 лет) частота тромбозов возрастает вдвое или вчетверо, но величина относительного риска не меняется. Нет четких доказательств, что курение увеличивает риск тромбозов глубоких вен у женщин, принимающих оральные контрацептивы. В настоящее время доступного и дешевого метода скрининга тромбофилии не существует. Тем не менее наличие тромбоза глубоких вен в анамнезе является показанием к обследованию пациентки на предмет наличия тромбофилии.

Проводилась оценка взаимосвязи между использованием оральных контрацептивов и развитием онкологических заболеваний груди, шейки матки и печени. При проведении исследований связи между применением оральных контрацептивов и рака груди были получены противоречивые результаты. Согласно последним данным, использование оральных контрацептивов (текущее или в анамнезе) не оказывает влияния на развитие рака груди — относительный риск 1,0 (ДИ 95% 0,8–1,3) у женщин 35–64 лет. В некоторых исследованиях было показано, что прием оральных контрацептивов способствует развитию инвазивного рака шейки матки, хотя до конца не ясно, насколько эта зависимость серьезна. В наиболее недавних исследованиях было установлено, что использование оральных контрацептивов в течение 5–9 лет у носителей папиломовируса увеличивает риск развития рака шейки матки в 3 раза (ОР 2,82; 95% ДИ 1,46–5,42). Очевидно, что женщины, принимающие оральные контрацептивы, ежегодно должны обследоваться с помощью мазков ПАП для скрининга развития рака шейки матки. В 1980-х гг. была выявлена связь между использованием оральных контрацептивов и развитием гепатоцеллюлярной карциномы у женщин моложе 50 лет. Последующие исследования не установили значимого увеличения риска развития рака печени при применении оральных контрацептивов.

После прекращения приема препаратов функционирование гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы постепенно возвращается к исходному

состоянию. После 2–4-недельного пролонгирования фолликулярной фазы наблюдается пик ЛГ, что означает прекращение супрессивного действия оральных контрацептивов и установление нормального менструального цикла.

Противопоказания к применению оральных контрацептивов представлены в табл. 14.8.

Таблица 14.8. Противопоказания к приему комбинированных оральных контрацептивов

Беременность
Тромбоэмболия в анамнезе
Курение в возрасте более 35 лет
Гепатома
Рак груди
Рак эндометрия
Церебро- или кардиоваскулярная патология в анамнезе
Недиагностируемые вагинальные кровотечения
Первая стадия тромбофилии или ее наличие в анамнезе
Неуправляемая гипертензия

Чистые прогестины

В качестве контрацептивов также применяются препараты, содержащие только прогестины (Ortho Micronor, Nor-QD — 0,35 мг норэтиндрона[1]; Ovrette[2] — 0,075 мг левоноргестрела). Основная когорта пациенток для их применения — это женщины, которым противопоказан прием эстрогенов, кормящие матери и пожилые женщины.

При использовании препаратов, содержащих только прогестины (мини-пили), уровень прогестина в крови составляет всего лишь 25–50% от того, который наблюдается после приема комбинированных оральных контрацептивов. Наблюдаемый через 2 часа после приема пик концентрации активного вещества в сыворотке крови сменяется быстрым выведением (см. рис. 14.16). Пиковый уровень норэтиндрона и левоноргестрела может варьировать (4–14 нг/мл и 0,9–2 нг/мл соответственно), но через 24 часа после приема содержание в сыворотке крови составляет 0,2–1,6 нг/мл и 0,2–0,5 нг/мл соответственно. Таким образом, не наблюдается длительной аккумуляции прогестина. При приеме прогестин-содержащих препаратов отмечаются более низкие стабильные концентрации и более короткий период полужизни действующего вещества по сравнению с эстроген-содержащими препаратами.

За счет меньшего содержания прогестинов эти препараты меньше ингибируют овуляцию, но сильнее влияют на густоту цервикальной слизи («неблагоприятная среда») и снижают проникновение спермы. Сперма при этом приобретает меньшую подвижность. Прогестины также повреждают покровный слой эндометрия (ингибируется синтез прогестероновых рецепторов и развитие железистых клеток эндометрия, за счет чего становится невозможной имплантация) и, возможно, уменьшают подвижность полости матки (снижают число и подвижность ресничек). Пики ЛГ — как и ФСГ — снижены по сравнению с содержанием гормонов до начала применения препаратов. Изменения цервикальной слизи возникают через 2–4 часа после приема первой дозы препарата. Тем не менее через 24 часа уже очевидно снижение ее вязкости и проникновение спермы становится возможным, вот почему чрезвычайно важно принимать прогестиновые препараты каждый день в одно и то же время.

Начинать прием лучше в первый день менструации, следует принимать препараты ежедневно в одно и то же время. Если прием таблетки просрочить на 3 часа, следует использовать дополнительные методы контрацепции в течение 48 часов. При пропуске приема 1 или 2 таблеток и более следует использовать дополнительные методы контрацепции в течение 48 часов из-за быстрого возвращения слизи в исходное состояние. Если в течение 4 недель менструация не приходит, необходимо исключить беременность. Можно возобновить прием прогестин-содержащих препаратов сразу после родов.

При соблюдении всех условий приема прогестиновых препаратов неэффективность составляет 0,3–3,1 случаев на 100 женщин в год (в первый год приема уровень неэффективности 1,1–9,6%) или 0,5 на 100 принимающих препараты. Эффективность достигается только при наличии комплаенса. При обычных условиях приема случаи неэффективности составляют более 5%. Этих случаев меньше у женщин старше 38,5 лет и у кормящих матерей. На эффективность также может оказывать влияние индекс массы тела и сопутствующий

[1] Препараты, содержащие норэтиндрон (как в чистом виде, так и в составе комбинированных оральных контрацептивов) в России не зарегистрированы. — *Прим. переводчика.*

[2] В России зарегистрирован под названием «Постинор» (доза левоноргестрела 75 мкг) и «Эскапел» (доза 150 мкг). — *Прим. переводчика.*

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

прием лекарственных средств. Самым большим недостатком препаратов является необходимость ежедневного приема в одно и то же время, так как при небольшой погрешности возрастает риск незапланированной беременности.

Связанные с использованием прогестиновых препаратов риски минимальны. В различных исследованиях не было выявлено значимого влияния на содержание липидов, углеводный метаболизм, артериальное давление, частоту инфаркта миокарда или инсульта. Более того, при их применении не отмечалось изменений параметров коагуляции. Практически нет исследований по выявлению связи между приемом прогестиновых препаратов и развитием рака эндометрия, молочной железы, яичников и шейки матки. Основным побочным эффектом являются кровотечения (40–60%). Также возможны акне и персистирующие кисты яичников. При прекращении приема цикл возобновляется без каких-либо изменений фертильности.

КОНТРАЦЕПТИВЫ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ

Высокий процент незапланированных беременностей побудил к созданию различных вариантов длительно действующих контрацептивов с обратимым действием. Интерес к длительно действующим контрацептивам растет, так как они удобны, решают проблемы соблюдения режима приема, и таким образом увеличивается их эффективность. Большинство длительно действующих контрацептивов являются комбинированными препаратами, но существуют также средства на основе только прогестинов. Влияние активных компонентов пролонгировано, в основном, за счет специальных систем, которые обеспечивают постепенное высвобождение действующих веществ. Возможны такие варианты введения, как инъекции, трансдермальные пластыри, подкожные стержни, вагинальные

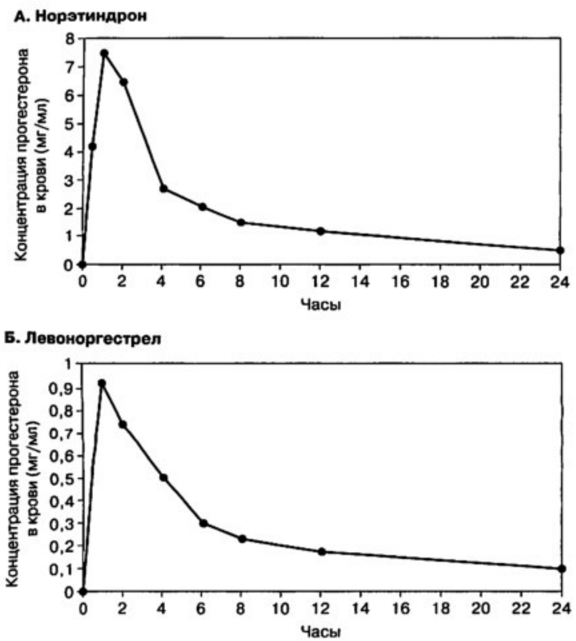


Рис. 14.16. Динамика суточной концентрации прогестерона в крови после приема мини-пилей, содержащих прогестерон. (Перепечатано с разрешения из *McCann M.F., Potter L.S.*: Progestin-only oral contraception: a comprehensive review. Contraception. 1994; 50 [6 suppl 1]: S1.)

кольца и внутриматочные средства. Различные варианты длительно действующих контрацептивов описаны ниже.

Инъекционные контрацептивы

А. Чистые прогестины

Инъекционные прогестины, содержащие медроксипрогестерона ацетат (Депо-Провера), показаны в тех случаях, когда женщина имеет противопоказания к применению эстрогенов, получает антиконвульсивные средства, страдает слабоумием или не может соблюдать условия приема пероральных контрацептивов. Более того, известно, что их применение безопасно при атеросклеротическом поражении коронарных артерий, застойной сердечной недостаточности, диабете, курении или тромбоэмболии в анамнезе. Медроксипрогестерона ацетат применяется также при лечении метастазов карциномы эндометрия или почек.

Хотя большинство длительно действующих контрацептивов основано на поддерживающем концентрацию высвобождении вещества, препарат Депо-Провера (150 мг медроксипрогестерона ацетата) был создан как водорастворимая микрокристаллическая суспензия с постепенно снижающейся в течение цикла концентрацией активного компонента (см. рис. 14.17). Фармакологическая доза (> 0,5 нг/мл) достигается через 24 часа, а пик (2 нг/дл) наблюдается в течение первой недели после инъекции. Сывороточные концентрации поддерживаются на уровне 1 нг/мл примерно в течение 3 месяцев. Интересно, что в течение 4 месяцев после инъекции концентрации эстрогенов сохраняются на уровне ранней или средней фолликулярной фазе (ниже 100 пг/мл). В течение

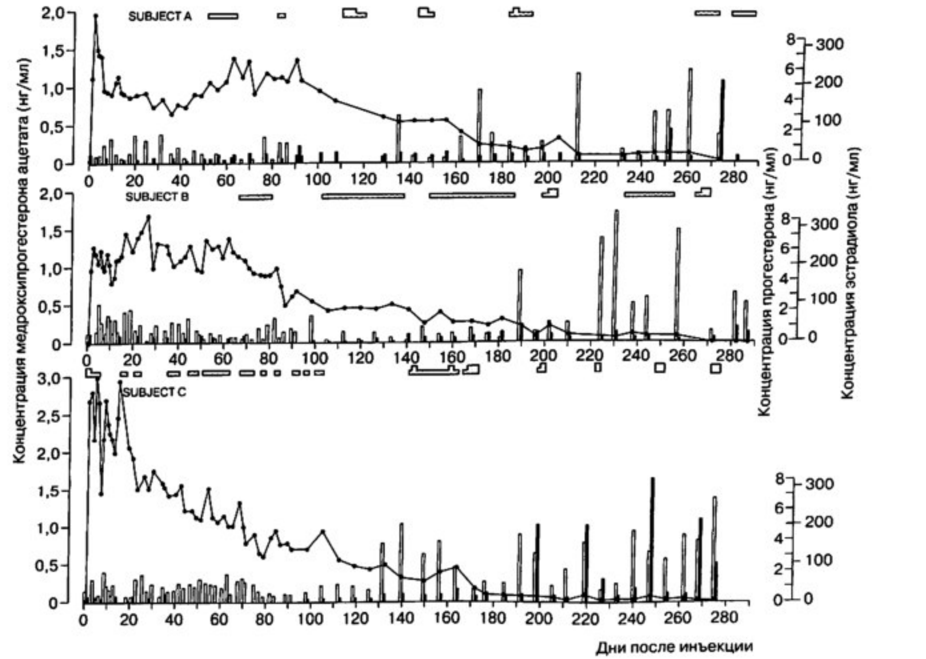


Рис. 14.17. Концентрация медроксипрогестерона ацетата после инъекции Депо-Проверы. Прозрачные столбики представляют концентрацию эстрадиола. Темные столбики представляют концентрацию прогестерона. (Перепечатано с разрешения из *Ortiz A et al.*: Serum medroxyprogesterone acetate [MPA] and ovarian function following intramuscular injection of depo-MPA. J Clin Endocrinol Metab. 1977, 44: 32.)

последующих 5–6 месяцев сывороточные концентрации медроксипрогестерона ацетата снижаются до 0,2 нг/мл (овуляция наступает при его содержании < 0,1 нг/мл). Тем не менее в одном из исследований был отмечен подъем концентрации прогестерона через 3,5 месяца.

Механизм действия обусловлен в основном подавлением пульсации ЛГ (и, значит, овуляции) пиковой концентрацией гормона. Как и другие прогестины, медроксипрогестерона ацетат повышает вязкость цервикальной слизи, повреждает клетки эндометрия и снижает сократимость маточных труб и матки. Содержание ФСГ при применении Депо-Провера снижается минимально.

Согласно основным рекомендациям, введение препарата осуществляется каждые 3 месяца, в течение 1 недели от 5 дня после начала менструации. Препарат вводят глубоко в верхненаружный квадрант ягодицы или в дельтовидную мышцу и не массируют область введения для обеспечения медленного высвобождения. Если перерыв продолжается больше 1 недели, необходимо перед инъекцией проводить тест для исключения беременности. У некормящих матерей инъекция Депо-Провера делается через 3 недели после родов, а при кормлении грудью — через 6 недель (см. табл. 14.9).

Так как соблюдать условия введения препарата достаточно легко, степень неэффективности минимальна: 0–0,7 на 100 женщин в год (0,3 на 100 женщин, получающих препарат). Масса тела, сопутствующий прием лекарственных средств не влияют на эффективность. Тем не менее из-за наличия побочных эффектов продолжают прием всего лишь 50–60% пациенток. Основной проблемой, приводящей к нежеланию продолжать прием препарата, являются кровотечения, встречающиеся у 50–70% пациенток в первый год приема. К другим побочным эффектам относятся прибавка массы тела (2,1 кг в год), головокружения, абдоминальные боли, плаксивость и, возможно, депрессия. Другим отрицательным моментом применения Депо-Провера является отсроченное восстановление фертильности после прекращения приема. Овуляция наступает, когда уровень гормона в крови снижается до 0,1 нг/мл, и проходит длительное время с момента прекращения приема до наступления овуляции. Только у 50% пациенток овуляция наступает через 6 месяцев после прекращения введения препарата, и хотя применение медроксипрогестерона ацетата не вызывает бесплодия, наступление желанной беременности может быть отсрочено более чем на 1 год. (Продолжительность периода высвобождения препарата из места введения непредсказуема.) После первого года применения у 60% женщин прекращаются менструации, а через 5 лет приема аменорея отмечается у 80% женщин, что может быть расценено как дополнительный положительный эффект. Другими преимуществами применения медроксипрогестерона ацетата является предупреждение развития железодефицитной анемии, внематочной беременности, воспалительных заболеваний органов малого таза и рака эндометрия. К тому же, Депо-Провера рекомендован для контрацепции женщинам с серповидноклеточной анемией (снижает количество кризов) и эпилепсией (снижает порог судорожной чувствительности). Препарат применяется при лечении дисменореи и гиперплазии или рака эндометрия.

Важной проблемой применения Депо-Провера является развитие остеопении с возможным последующим прогрессированием до остеопороза. В некоторых исследованиях отмечалось возможное негативное влияние препарата на костную ткань. В проспективном исследовании было выявлено, что у пациенток, принимающих препарат, через 12 месяцев отмечалось снижение плотности костной ткани на 2,74%. Тем не менее при обследовании через 30 месяцев пациенток, прекративших прием препарата, было обнаружено, что минеральная плотность костной ткани у них не отличается от таковой у не принимавших препарат женщин, что говорит о восстановлении потерь костной ткани и минимальной клинической значимости этих потерь. Проводящееся в настоящее время многоцентровое исследование по оценке МПК у получающих и не получающих препарат женщин прояснит влияние Депо-Провера на костную ткань. МПК исследовали также у подростков, так как на этот возраст приходится основной период минерализации костной ткани. Небольшое проспективное исследование выявило снижение МПК на 1,5–3,1% на фоне 1 и 2 лет приема препарата Норплант по сравнению с повышением МПК на 9,3% и 9,5% у контрольной группы. Возможно, такой же побочным эффект наблюдается при применении других прогестинов, и это должно быть изучено в проспективном многоцентровом исследовании по применению Депо-Провера у подростков. Хотя одной из возможных причин снижения МПК является меньшее содержание эстрогенов, другой не менее вероятной гипотезой является теория о медроксипрогестерон-зависимой глюкокортикоидной активности,

Таблица 14.9. Схемы приема инъекционных контрацептивов

Метод	Депонированный медроксипрогестерона ацетат	Медроксипрогестерона ацетат и эстрадиола ципионат
Первая инъекция		
Спонтанный менструальный цикл	Не позднее 5 дней после начала менструации	Не позднее 5 дней после начала менструации
После аборта или выкидыша во время первого триместра беременности	Не позднее 7 дней	Не позднее 7 дней
После планового родоразрешения	Не позднее 3 недель после родов при отсутствии лактации, не позднее 6 недель после родов при наличии лактации	Между 21-м и 28-м днем после родов при отсутствии лактации
Переход с оральных контрацептивов	Во время применения ОК или не позднее 7 дней после приема последней таблетки	Во время применения ОК или не позднее 7 дней после приема последней таблетки
Переход с депонированного медроксипрогестерон ацетата	—	Не позднее 13 недель после последней инъекции депонированного медроксипрогестерон ацетата
Переход с медроксипрогестерон ацетата и эстрадиол ципионата	Не позднее 33 дней после последней инъекции	—
Переход с импланта с левоноргестрелом	В любое время не позднее 5 лет после имплантации препарата; использование презерватива рекомендовано в течение 1 недели после инъекции	В любое время не позднее 5 лет после имплантации препарата; использование презерватива рекомендовано в течение 1 недели после инъекции
Переход с внутриматочной спирали	Первая инъекция должна быть раньше удаления внутриматочной спирали и не позднее 10 лет после введения спирали, необходимо использовать презерватив в случае, если первая инъекция была сделана позднее 5 дней после начала менструации	Первая инъекция должна быть раньше удаления внутриматочной спирали и не позднее 10 лет после введения спирали, необходимо использовать презерватив в случае, если первая инъекция была сделана позднее 5 дней после начала менструации
Повторные инъекции		
Интервал между инъекциями	Каждые 12 недель или 3 месяца, ранее строго запрещено	Каждые 28 дней, или 4 недели, или ежемесячно, повторная инъекция ранее чем через 23 дня может влиять на цикл +/– 5 дней (23–33 дня после последней инъекции), впоследствии необходимо сделать тест на беременность перед следующей инъекцией

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

приводящей к нарушению дифференцировки остеобластов. Другие потенциальные побочные эффекты включают в себя изменение липидного профиля (повышение содержания ЛНП и снижение ЛВП) и небольшое повышение риска развития рака молочной железы. Связь заболеваемости раком молочной железы с применением Депо-Провера минимальна в первые 4 года приема, риск отсутствует после 5-летнего применения. Парадоксально, но медроксипрогестерона ацетат использовался для лечения метастазов рака молочной железы.

Б. Комбинированные

Для того чтобы избежать прорывных нерегулярных кровотечений при применении Депо-Провера, были созданы ежемесячно вводимые комбинированные инъекционные препараты (Lunelle[1]) (см. рис. 14.18). Влияние на менструальный цикл такое же, как при применении комбинированных оральных контрацептивов. Ежемесячные кровотечения приходят через 2 недели после инъекции. Основным контингентом для применения препаратов являются подростки и женщины, которым трудно соблюдать более точные условия прием препаратов. Lunelle является водным раствором, содержащим в 0,5 мл 25 мг медроксипрогестерона ацетата и 5 мг эстрадиола ципионата. У женщин, регулярно получающих Lunelle, пик уровня эстрадиола приходится на 2-е сутки после третьей инъекции и составляет 247 пг/мл (аналогично овуляторному пику). Содержание эстрадиола возвращается к исходному уровню через 14 дней после последней инъекции (100 пг/мл); снижение концентраций эстрадиола приводит к менструальному кровотечению (2–3 недели после последней инъекции). Пик концентрации медроксипрогестерона ацетата (2,17 нг/мл) приходится на 3½ сутки после третьей инъекции. Средняя концентрация медроксипрогестерона ацетата составляет 1,25 нг/мл, а к 28-му дню цикла его содержание снижается до 0,44–0,47 нг/мл (необходимый для контрацептивного эффекта уровень — 0,1–0,2 нг/мл). У женщин, длительно получавших инъекции, наиболее раннее восстановление овуляции наблюдается через 60 дней после последней инъекции. Механизм действия такой же, как у комбинированных оральных контрацептивов.

Lunelle вводится внутримышечно в ягодицу или в дельтовидную мышцу ежемесячно. Первую инъекцию следует делать на 5-й день менструального

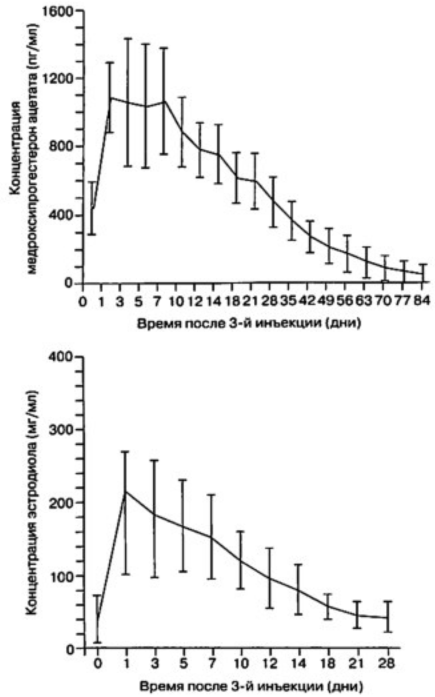


Рис. 14.18. Сывороточная концентрация медроксипрогестерона ацетата и эстрадиола после инъекции Люнелле. (Перепечатано с разрешения из *Rahimmy M.H., Ryan K.K., Hopkins N.K.:* Lunnelle monthly contraceptive injection [medroxyprogesterone acetate and estradiol cypionate injectable suspension]: steady-state pharmacokinetics of MPA and E2 in surgically sterile women. Contraception. 1999; 60: 209.)

цикла (см. табл. 14.9). Даже несмотря на то что фармакокинетический анализ свидетельствует о задержке овуляции, рекомендуется делать 5-дневный перерыв. Степень неэффективности составляет 0,1 на 100 женщин в год. Ни масса тела, ни сопутствующий прием лекарственных средств не влияет на эффективность. Эти контрацептивы имеют те же преимущества, что и оральные, и не требуют соблюдения точных условий приема, однако лишь 55% женщин продолжают прием. Это может быть связано с побочными эффектами, аналогичными таковым комбинированных оральных контрацептивов, и ежемесячной необходимостью делать инъекции.

[1] Не зарегистрирован в России. — *Прим. переводчика.*

Было проведено небольшое количество исследований по изучению потенциального риска применения препаратов. Этот риск, возможно, аналогичен таковому комбинированных оральных контрацептивов, с потенциально более низкой частотой тромбозов глубоких вен из-за отсутствия эффекта первого прохождения через печень. При прекращении приема Lunelle наступление желанной беременности может быть отсрочено на 3–10 месяцев после последней инъекции.

Подкожные импланты

В упаковке Норплант содержится 6 капсул (34 мм в длину, 2,4 мм в диаметре), в каждой из которых — 36 мг левоноргестрела (всего 216 мг). Основным контингентом для его применения являются женщины, имеющие противопоказания или побочные эффекты от воздействия эсторогенов, женщины в послеродовом периоде или кормящие матери, матери-подростки. Этот метод обеспечивает длительную (до 5 лет), но быстро обратимую контрацепцию. Преимущества, побочные эффекты, риски и противопоказания аналогичны таковым оральных контрацептивов на основе прогестинов. Основным недостатком, отсутствующим у оральных прогестинов, является хирургическая установка и изъятие стержней. Новый препарат, Норплант II, состоит из 2 стержней (4 см в длину, 3,4 см в диаметре) и содержит 50 мкг/дл норгестерла (высвобождается в течение 3 лет). Двухстержневая система имеет аналогичный механизм действия и побочные эффекты, как и ее предшественник. Однако стержни намного легче поставить и удалить, чем капсулы.

В течение первых 24 часов сывороточные концентрации левоноргестрела составляют 0,4–0,5 нг/мл. В течение первого года из капсулы за сутки высвобождается 85 мкг левоноргестрела (эквивалент ежедневной дозы прогестиновых оральных препаратов), а затем в течение 5 лет — 50 мкг ежедневно. Среднее содержание прогестинов через 6 месяцев составляет 0,25–0,6 нг/мл и постепенно снижается до 0,17–0,35 нг/мл. Содержание левоноргестрела ниже 0,2 нг/мл ведет к увеличению случаев наступления беременности. Место имплантации (нога, предплечье или плечо) не влияет на концентрацию прогестинов в крови. Хотя достаточный для подавления овуляции уровень прогестинов достигается в первые 24 часа, рекомендуется использовать дополнительный метод контрацепции в течение 3 дней после установления препарата. При удалении импланта содержание прогестинов быстро снижается и не определяется через 96 часов. В результате, через 1 месяц после удаления имплантата у большинства женщин приходит овуляция.

Контрацептивный эффект Норплант достигается при помощи нескольких механизмов. В первые 2 года концентрация левоноргестрела достаточно высока для подавления подъема концентрации ЛГ — скорее всего ингибирование происходит на гипоталамическом уровне — и таким образом подавляется овуляция. Тем не менее получаемых низких доз прогестинов не достаточно для воздействия на ФСГ. Содержание эстрадиола соответствует таковому у женщин с нормальным овуляторным циклом. К тому же отмечаются неконтролируемые подъемы (часто продолжительные) и снижения концентраций эстрогенов в сыворотке крови, которые могут провоцировать кровотечения. Через 5 лет более 50% циклов являются овуляторными. Однако овуляторные циклы при применении Норплант часто сопровождаются недостаточностью лютеиновой фазы. Другие механизмы достижения контрацептивного эффекта аналогичны таковым оральных прогестиновых контрацептивов и включают изменение вязкости цервикальной слизи, повреждение эндометрия, изменения сократимости маточных труб и матки.

Неэффективность составляет 0,2–2,1 случай на 100 женщин в год (0,9 на 100 получавших препарат). Как и в случае оральных прогестинов, масса тела влияет на содержание действующих веществ в крови и может привести к повышению неэффективности на 4–5-м году применения. Как при использовании оральных прогестиновых средств, частота внематочной беременности при неэффективности препарата возрастает до 20% (общая распространенность 0,28–1,3 случаев на 1000 женщин в год). Продолжают применять препарат 33–78% женщин, и этот показатель зависит от возраста, прекращают прием примерно 10–15% женщин в год. Наиболее распространенным побочным эффектом являются нарушения регулярности менструального цикла, которые наблюдаются у 40–80% пациенток, особенно в первые 2 года приема. Частота нерегулярных менструаций на фоне применения Норплант аналогична таковой при применении Депо-Провера. Однако Норплант существенно отличается тем, что в первые 5 лет аменорея развивается только в 10% случаев. К другим побочным эффектам относятся: головные боли (30% причин прекращения применения), прибавка массы тела, неустойчивость настроения, плаксивость и депрессия, а также образование

кист яичников (увеличение частоты в 8 раз), нагрубание молочных желез, акне, галакторея (если препарат устанавливается до прекращения лактации), избыточное оволосение, боли и другие побочные реакции в месте имплантации (0,8% отказа от продолжения применения препарата).

Трансдермальные пластыри

Трансдермальный пластырь (Евра) является еще одним вариантом контрацепции. Полоска пластыря размером 20 $см^2$ состоит из защитного слоя, среднего (лекарственного) слоя и полоски, которая удаляется перед применением. Система ежедневно высвобождает в системный кровоток 150 мкг норэлгестромина (активного метаболита норгестимата) и 20 мкг этинилэстрадиола. Основной контингент пациенток аналогичен таковому для применения Lunelle. Одним из преимуществ этой системы по сравнению с Lunelle является отсутствие внутримышечных инъекций и, в результате, большая автономность пациентов. Пластырь прикрепляется 1 раз в неделю на 3 недели, затем следует свободная от пластыря неделя, во время которой приходят менструальноподобные кровотечения. Пластырь следует менять в один и тот же день каждой недели. Механизм действия, противопоказания и побочные эффекты аналогичны оральным контрацептивам.

При применении трансдермального пластыря пиковые концентрации этинилэстрадиола и норэлгестромина составляют 50–60 пг/мл и 0,7–0,8 нг/мл соответственно. Уникальность высвобождающей системы позволяет поддерживать постоянные концентрации гормонов на протяжении всего цикла (см. ниже и рис. 14.19). На седьмой день после аппликации концентрации гормонов достаточны для подавления овуляции еще в течение двух дней. При длительном приеме отмечается минимальный кумулятивный эффект норэлгестромина и этинилэстрадиола. На концентрацию высвобождаемых системой гормонов не влияет окружающая среда, физическая активность или место прикрепления пластыря (живот, ягодицы, руки, туловище). Прикрепление обычно очень надежное в любых условиях, включая физические упражнения, плаванье, сауну, ванную. Полный отрыв наблюдается в 1,8% случаев, частичный — в 2,9%.

Неэффективность отмечается у 0,7 на 100 женщин в год при идеальных условиях применения. Масса тела не влияет на эффективность. Понимание и соблюдение условий идеального использования отмечается у 88,1–91% пациенток, что значимо отличается от результатов при применении оральных контрацептивов (67–85%), особенно среди женщин моложе 20 лет. Побочные эффекты при использовании пластырей аналогичны таковым при применении оральных контрацептивов, за исключением немного более частого возникновения кровотечений в первые 1–2 месяца (12,2% vs 8,1%) и меньшего числа случаев нагрубания молочных желез (6,1% vs 18,8%). Частота встречаемости аллергических кожных проявлений составляет 17,4%, легкая реакция отмечается в 92% случаев, и влечет за собой прекращение использования у 2% пациенток.

Влагалищные кольца

Начиная с 90-х гг., было известно, что из влагалища стероиды быстро всасываются и поступают в системный кровоток. В исследовании 1960 г. было выявлено, что из силиконовых маточных колец, содержащих половые стероиды, активные вещества высвобождаются медленно и продолжительно. Эти исследования способствовали созданию контрацептивных вагинальных колец.

Как и в случае оральных контрацептивов, существуют комбинированные препараты и системы на основе только прогестинов. Прогестиновые вагинальные кольца производились с 1970-х гг. Однако их применение было связано с возникновением серьезных менструальных нарушений. Позднее были созданы комбинированные препараты. Последним (2002 г.) одобренным FDA вагинальным кольцом комбинированного типа является НоваРинг.

НоваРинг состоит из этиленвинилацетата и выделяет ежедневно 0,015 мг этинилэстрадиола и 0,12 мг этоногестрела. Максимальные сывороточные концентрации гормонов достигаются через 1 неделю после установления кольца. Кольцо предусматривает 21-дневное использование, затем удаляется на 1 неделю для наступления менструальноподобного кровотечения. Это средство способно ингибировать овуляцию в течение 3 дней после вставления, овуляция наступает через 19 дней после удаления кольца. Механизм действия, противопоказания и риски аналогичны таковым оральных контрацептивов. Однако при оценке системного действия видно, что при применении вагинальных колец доза эстрогенов составляет лишь 50% от общего содержания этинилэстрадиола при пероральном приеме (15 мкг в кольце по сравнению с 30 мкг этинилэстрадиола в оральных контрацептивах).

Степень неэффективности аналогична таковой при применении оральных контрацептивов.

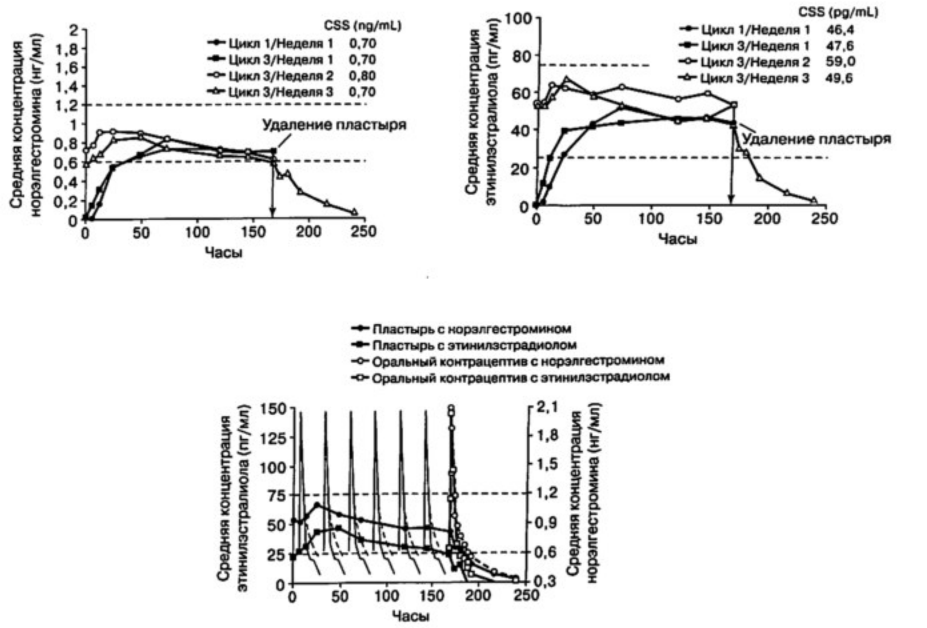


Рис. 14.19. Сравнительные сывороточные концентрации норэлгестромина и этинилэстрадиола за время наблюдения при использовании пластыря. (Перепечатано с разрешения из *Abrams L.S. et al:* Multiple-dose pharmacokinetics of a contraceptive patch in healthy women participants. Contraception. 2001; 64: 287.)

Использование продолжают 85,6–90% пациенток. Ациклические кровотечения возникают редко (5,5%), кроме того, средство хорошо переносится, поэтому случаи прекращения использования составляют всего 2,5%. Хотя побочные эффекты аналогичны таковым для оральных контрацептивов, улучшается регуляция цикла. Частота вагинальных выделений составляет 23% по сравнению с 14,5% при применении оральных контрацептивов. Кольцо не влияет на соитие (1–2% пациенток ощущают дискомфорт), тем не менее его можно удалить на 2–3 часа сексуального контакта без изменения эффективности.

Внутриматочные спирали

Внутриматочные средства (ВМС) являются еще одним вариантом контрацепции, который использовался в клинике с 1960-х гг. Раньше эти средства изготовлялись из пластика (полиэтилена), пропитанного сульфатом бария для создания рентгеноконтрастности. Позднее были созданы другие средства, такие как например ВМС под названием Dalkon Shield, представленная корпорацией Dalkon. После начала применения этой спирали увеличилась частота воспалительных процессов в тазовой области, связанных с особенностями нити для извлечения спирали[1]. Более того, после применения этого ВМС наблюдалось большое количество случаев маточного бесплодия и септических абортов, в результате было проведено множество судебных процессов. В итоге, несмотря на безопасность и эффективность современных внутриматочных средств, их применение в США минимально — менее 1% среди замужних женщин.

[1] У этого ВМС была уникальная нить для извлечения спирали: не одиночные нити, но несколько волокон, скрученных вместе в единую струну в определенной последовательности, чтобы уменьшить травматичность окружающих тканей. — *Прим. переводчика.*

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

В настоящее время в США используется два типа внутриматочных средств: медь- и гормон-содержащие спирали. Последняя одобренная FDA разработанная внутриматочная система содержит левоноргестрел (Мирена) и рассчитана на 5 лет применения. В некоторых исследованиях было продемонстрировано, что это средство, в отличие от Dalkon Shield, является абсолютно безопасным и эффективным. Эти средства показаны женщинам, нуждающимся в высокоэффективной и продолжительной, но быстро обратимой контрацепции.

Медь-содержащие ВМС (TCu-380A) имеют Т-образную форму. Механизм действия основан на спермицидном действии, возникающем из-за стерильной воспалительной реакции, которая возникает из-за наличия инородного тела в полости матки. В присутствии множества лейкоцитов и фагоцитов сперматозоиды погибают вследствие фагоцитоза. Количество поступающей в организм меди из-за ее выделения из спирали меньше, чем ее содержание в суточном пищевом рационе. Тем не менее при ее высвобождении в достаточном количестве образуются соли, повреждающие эндометрий и слизистую шейки матки. Транспорт сперматозоидов существенно снижается, ограничивая их доступ в маточные трубы.

Существуют внутриматочные средства, высвобождающие два вида гормонов: прогестерон (Прогестасерт) или левоноргестрел (Мирена). Прогестасерт содержит прогестерон, высвобождающийся в дозе 65 мг/сут (доза для 1 года). Средство вводится в полость матки, провоцирует децидуализацию и атрофию эндометрия. При использовании Прогестасерта сывороточное содержание прогестерона не меняется. Основным механизмом действия является исключение возможности имплантации. Мирена содержит 52 мг левоноргестрела, который постепенно высвобождается в дозе 20 мкг/сут (в течение 5 лет). В отличие от Прогестасерта, в данном случае системное действие левоноргестрела ингибирует овуляцию на протяжении половины срока применения. Хотя женщины могут продолжать менструировать, примерно у 40% подавляется рост фолликулов, более чем у 23% развивается лютеинизация неовулирующих фолликулов. Другие механизмы действия Мирены аналогичны таковым для Прогестасерта и оральных прогестиновых контрацептивов. Мирена обладает дополнительным преимуществом, значительно сокращая количество менструальных кровотечений, и применяется для лечения менометроррагий.

Внутриматочные средства следует вводить в полость матки на 7-й день менструального цикла или в любой день послеродового периода. Контрацептивный эффект наступает сразу после установления средства. Неэффективность в течение 1 года использования составляет 0,5–0,8% для TCu-380A, 1,3–1,6% для Прогестасерта и 0,1–0,2% для Мирены. Самопроизвольное выпадение ВМС встречается примерно в 10% случаев.

В случае наступления беременности при наличии внутриматочного средства частота внематочной беременности составляет 4,5–25%. Частота внематочной беременности варьирует в зависимости от типа ВМС. Для Прогестасерта это число значительно выше (6,8 на 1000 женщин в год), что скорее всего обусловлено ограничением механизма действия этого ВМС только подавлением имплантации в эндометрии; для медь- или левоноргестрел-содержащих ВМС этот показатель ниже (0,2–0,4 на 1000 женщин в год), так как эти средства дополнительно подавляют овуляцию.

Желание продолжать использование внутриматочных средств отмечается у 40–66,2% пациенток (Мирена). Побочные эффекты медь-содержащих внутриматочных средств включают дисменорею и меноррагии. Самым частым побочным эффектом гормон-содержащих средств являются нерегулярные, хотя и необильные, менструации. Аменорея наблюдается у 40% женщин в первые 6 месяцев применения, и у 50% женщин — в первые 12 месяцев. Частота возникновения мажущих выделений в первые 6 месяцев составляет 25% и снижается до 11% после 2 года применения. Другие возможные побочные эффекты левоноргестрела включают в себя депрессию, головные боли и акне. Имеется тенденция к формированию кист яичников в ближайшее время после установления левоноргестрел-содержащих средств, которые обычно проходят через 4 месяца применения.

Применение внутриматочных средств связано с незначительным риском развития воспалительного процесса в тазовой области (в течение 1 месяца применения), потерей ВМС (т.е. перфорацией матки и выходом ВМС в брюшную полость; 1:3000) и выкидышем. Не было выявлено связи между применением внутриматочных средств и развитием рака тела или шейки матки.

Противопоказаниями к использованию внутриматочных средств являются текущие генитальные инфекции и необъяснимые кровотечения.

ЭКСТРЕННАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ

Посткоитальная контрацепция является методом, который могут использовать женщины при возможной неэффективности применяемого ими метода контрацепции и вероятности наступления незапланированной беременности. Первое исследование, подтвердившее эффективность экстренной гормональной контрацепции, было проведено в 1963 г. Впоследствии было проведено несколько исследований с различными видами контрацептивов, открывших дорогу к их более широкому применению. В 1997 г. FDA одобрила использование оральных контрацептивов с высоким содержанием активных веществ для посткоитальной контрацепции. С этого момента фармацевтические компании начали создавать специальные препараты для экстренной контрацепции. Для посткоитальной контрацепции также эффективны и другие методы, такие как применение мифепристона (RU-486) и ВМС.

Аналогично составу оральных контрацептивов, для экстренной контрацепции существуют как комбинированные, так и только прогестиновые препараты. Метод применения комбинированных препаратов (Yuzpe режим) подразумевает двукратный прием с перерывом в 12 часов 2 таблеток оральных контрацептивов, содержащих 50 мкг этинилэстрадиола (например, Ovral[1]: 50 мкг этинилэстрадиола, 0,5 мг норгестрела; всего: 200 мкг этинилэстрадиола, 2 мг норгестрела). Оральные контрацептивы с меньшим содержанием этинилэстрадиола могут использоваться в соответствующей, эквивалентной дозировке (например, 4 таблетки любого из оральных контрацептивов второго поколения, 2 приема с 12-часовым перерывом). Специфическое одобренное FDA для посткоитальной контрацепции средство (Preven[2]) содержит 4 таблетки (50 мкг этинилэстрадиола и 0,25 мг левоноргестрела), которые надо разделить на 2 дозы и принимать с 12-часовым перерывом. Экстренная контрацепция при помощи только прогестиновых препаратов может быть также двух видов: 2 приема с перерывом в 12 часов по 10 таблеток, содержащих 0,075 мг левоноргестрела (план А), или в таком же режиме (2 приема с перерывом в 12 часов) принимается 1 таблетка, содержащая 0,75 мг левоноргестрела (план Б).

При приеме одной дозы 0,75 мг левоноргестрела через 2 часа наступает пик сывороточной концентрации активного вещества (5–10 нг/мл) с последующим быстрым его выведением в течение 24 часов. Механизм действия неоднозначен, но левоноргестрел скорее всего ингибирует овуляцию и повреждает эндометрий, за счет чего предупреждает имплантацию. Исследования показали снижение возврата спермы из полости матки, возможно, из-за густоты цервикальной слизи или ощелачивания внутриматочной среды. В некоторых исследованиях было показано, что изменения других факторов, таких как интегрины, могут ухудшить рецепторный ответ эндометрия. Механизм действия зависит от соотношения времени овуляции, полового акта и введения экстренных контрацептивов.

Максимальная эффективность достигается тогда, когда первая доза препарата принимается не позже чем через 72 часов после коитуса, а повторная доза принимается через 12 часов. Неэффективность комбинированных средств составляет 2–3%, прогестиновых — 1%. Экстренная контрацепция эффективно — на 75% — сокращает количество незапланированных беременностей с 8% до 2%. Однако с увеличением временного промежутка между коитусом и приемом препарата эффективность снижается и составляет 0,4%, 1,2% и 2,7% для первых, вторых и третьих суток после незащищенного полового акта соответственно. Для достижения максимальной эффективности экстренная контрацепция может быть рекомендована заранее, тогда женщины уже будут иметь «под рукой» необходимую дозу препарата. При применении такой стратегии не было отмечено увеличения риска легкомысленного поведения.

При использовании средств экстренной контрацепции довольно часто наблюдаются выраженная тошнота или рвота (51,7%), но они менее выражены при применении прогестиновых препаратов. Следует принять противорвотные средства за 1 час до приема каждой дозы контрацептивов. Если у пациентки была рвота в течение 1 часа после приема контрацептивов, следует принять их повторно.

Противопоказания к применению комбинированных средств экстренной контрацепции, видимо, такие же, как у оральных комбинированных препаратов; для прогестиновых средств противопоказаний нет. Экстренная контрацепция может быть методом, применяемым в случае изнасилования.

[1] Ovral в России не зарегистрирован. Среди препаратов, содержащих 50 мкг этинилэстрадиола — в России были зарегистрированы Бисекурин, Нон-овлон, Овулен, Ановлар — эти препараты практически не используются в последнее время в связи с высоким содержанием синтетических эстрогенов. — *Прим. переводчика.*

[2] В России не зарегистрирован. — *Прим. переводчика.*

ЛИТЕРАТУРА

Эмбриология и анатомия

Ahmed SF, Hughes IA: The genetics of male under-masculinization. Clin Endocrinol (Oxf) 2002;56:1. [PMID: 11849240]

McElreavey K, Fellous M: Sex determination and the Y chromosome. Am J Med Genet 1999;89:76. [PMID: 10727993]

Развитие ооцита

Braw-Tal R: The initiation of follicle growth: the oocyte or the somatic cells? Mol Cell Endocrinol 2002;18:18. [PMID: 11988306]

Erickson GF: The ovary: Basic principles and concepts. In: Endocrinology and Metabolism, 4th ed. Felig P, Frohman LA (editors). McGraw-Hill, 2001.

Findlay JK et al: Recruitment and development of the follicle; the roles of the transforming growth factor-beta superfamily. Mol Cell Endocrinol 2002;191:35. Review. [PMID: 12044917]

Suh CS, Sonntag B, Erickson GF: The ovarian life cycle: a contemporary view. Rev Endocr Metab Disord 2002;3:5. [PMID: 11883105]

Teixeira J, Maheswaran S, Donahoe PK: Müllerian inhibiting substance: an instructive developmental hormone with diagnostic and possible therapeutic applications. Endocr Rev 2001;22:657. [PMID: 11588147]

Овариальный стероидогенез

Bulun SE, Adashi EY: The physiology and pathology of the female reproductive axis. In: Larsen et al (editors). Williams Textbook of Endocrinology, 10th ed. Saunders, 2003.

Strauss JF, Hsueh AJ: Ovarian hormone synthesis. In: DeGroot LJ et al (editors). Endocrinology, 4th ed. Saunders, 2001.

Менструальный цикл

Chabbert-Buffet N, Bouchard P: The normal human menstrual cycle. Rev Endocr Metab Disord 2002;3:173. [PMID: 12215712]

McGee EA, Hsueh AJW: Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. Endocr Rev 2000;21:200. [PMID: 10782364]

Аменорея

Marcus MD, Loucks TL, Berga SL: Psychological correlates of functional hypothalamic amenorrhea. Fertil Steril 2001;76: 310. [PMID: 11476768]

Marshall JC, Eagleson CA, McCartney CR: Hypothalamic dysfunction. Mol Cell Endocrinol 2001;183:29. [PMID: 11604221]

Seminara SB, Hayes FJ, Crowley WF Jr: Gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann's syndrome): pathophysiological and genetic considerations. Endocr Rev 1998;19:521. [PMID: 9793755]

Недостаточность яичников

Bakalov VK, Vanderhoof VH, Bondy CA, Nelson LM: Adrenal antibodies detect asymptomatic auto-immune adrenal insufficiency in young women with spontaneous premature ovarian failure. Hum Reprod 2002;17:2096. [PMID:12151443]

Christin-Maitre S et al: Genes and premature ovarian failure. Mol Cell Endocrinol 1998;145:75. [PMID: 9933102]

Davison RM, Davis CJ, Conway GS: The X chromosome and ovarian failure. Clin Endocrinol 1999;51:573. [PMID: 10619970]

Layman LC: Human gene mutations causing infertility. J Med Genet 2002;3:153. [PMID: 11897813]

Minton SE, Munster PN: Chemotherapy-induced amenorrhea and fertility in women undergoing adjuvant treatment for breast cancer. Cancer Control. 2002;9:466. [PMID:12514564]

Ановуляция вследствие синдрома поликистозных яичников

Abbott DH, Dumesic DA, Franks S: Developmental origin of polycystic ovary syndrome—a hypothesis. J Endocrinol 2002; 74:1. [PMID: 12098657]

Ibanez L et al: Premature adrenarche—normal variant or forerunner of adult disease? Endocr Rev 2000;21:671. [PMID: 11133068]

Legro RS: Polycystic ovary syndrome: the new millennium. Mol Cell Endocrinol 2001;184:87. [PMID: 11694344]

Poretsky L et al: The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. Endocr Rev 1999;20:535. [PMID: 10453357]

Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS Consensus Workshop Group: Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2004;81:19. [PMID: 14688154]

Ановуляция вследствие нарушения функции надпочечников

Betterle C et al: Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. Endocr Rev 2002;23:327. [PMID: 12050123]

White PC, Speiser PW: Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Endocr Rev 2000;21:245. [PMID: 10857554]

Аномалии мюллеровых структур

Homer HA, Li T-C, Cooke ID: The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. Fertil Steril 2000;73:1. [PMID: 10632403]

Raga F et al: Reproductive impact of congenital Müllerian anomalies. Hum Reprod 1997;12:2277. [PMID: 9402295]

Менопауза: общие аспекты

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Lancet 1997;350:1047 [Erratum in Lancet 1997;350:1484]. [PMID: 10213546]

Couzinet B et al: The postmenopausal ovary is not a major androgen-producing gland. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:5060. [PMID: 11600585]

Nair GV, Herrington DM: The ERA trial: findings and implications for the future. Climacteric 2000;3:227. [PMID:11910581]

Nelson HD et al: Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. JAMA 2002;288:872. [PMID: 12186605]

Soules MR et al: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). J Womens Health Gend Based Med 2001;10:843. [PMID: 11747678]

Менопауза и сердечно-сосудистые заболевания

Anderson GL et al: Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2004;291:1701. [PMID: 15082697]

Barrett-Connor E et al: Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. JAMA 2002;287:847. [PMID: 11851576]

Postmenopausal hormone replacement therapy for primary prevention of chronic conditions: recommendations and rationale. Ann Intern Med 2002;137:834. [PMID: 12435221]

Rossouw JE et al: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002;288:321. [PMID: 12117397]

Менопауза: остеопороз

Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. Endocr Rev 2002;23:495. [PMID: 12202463]

Менопауза: селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов

Miller CP: SERMs: evolutionary chemistry, revolutionary biology. Curr Phar Des 2002;8:2089. [PMID: 12171520]

Заместительная гормональная терапия и болезнь Альцгеймера

Fillit HM: The role of hormone replacement therapy in the prevention of Alzheimer's disease. Arch Intern Med 2002;162:1934. [PMID: 12230415]

Бесплодие

Cedars MI: Infertility in obstetrics and gynecology: a longitudinal approach. In: Gynecology and Obstetrics: A Longitudinal Approach. Moore TR et al (editors). Churchill Livingstone, 1993.

te Velde ER, Dorland M, Broekmans FJ: Age at menopause as a marker of reproductive ageing. Maturitas 1998;30:119. [PMID: 9871906]

Контрацепция

Abma JC et al: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Fertility, family planning, and women's health: new data from the 1995 National Survey of Family Growth, Report No. 19, Series 23, 1997.

Archer DF: New contraceptive options. Clin Obstet Gynecol 2001; 44:122. [PMID: 11219241]

Brenner PF et al: Serum levels of d-norgestrel, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, estradiol, and progesterone in women during and following ingestion of combination oral contraceptives containing dl-norgestrel. Am J Obstet Gynecol 1977;129:133. [PMID: 900174]

Burkman RT et al: Current perspectives on oral contraceptive use. Am J Obstet Gynecol 2001;185(2 suppl):S4. [PMID: 11521117]

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

Croxatto HB et al: Mechanism of action of hormonal preparations used for emergency contraception: a review of the literature. Contraception 2001;63:111. [PMID: 11868982]

Kaunitz AM: Injectable long-acting contraceptives. Clin Obstet Gynecol 2001;44:73. [PMID: 11219248]

Marchbanks PA et al: Oral contraceptives and the risk of breast cancer. N Engl J Med 2002;346:2025. [PMID: 12087137]

McCann MF, Potter LS: Progestin-only oral contraception: a comprehensive review. Contraception 1994;50(6 suppl):S1. [PMID: 10226677]

Ortiz A et al: Serum medroxyprogesterone acetate (MPA) and ovarian function following intramuscular injection of depo-MPA. J Clin Endocrinol Metab 1977;44:32. [PMID: 833262]

Rahimy MH, Ryan KK, Hopkins NK: Lunelle monthly contraceptive injection (medroxyprogesterone acetate and estradiol cypionate injectable suspension): steady-state pharmacokinetics of MPA and E2 in surgically sterile women. Contraception 1999;60;209. [PMID: 10640167]

Нарушения половой принадлежности и дифференцировки 15

Феликс Конт (Felix A. Conte), Мелвин Грамбах (Melvin M. Grumbach)

Сокращения

АКТГ	адренокортикотропный гормон
АМГ	антимюллеров гормон
БПЭС	блефарофимоз-птоз-эпикант инверсивный синдром
ВДКН	врожденная дисфункция коры надпочечников
ГнРГ	гонадотропин-рилизинг гормон
ГР	гормон роста
ГСПГ	глобулин, связывающий половые гормоны
ДГЭА	дегидроэпиандростерон
ДГТ	дигидротестостерон
ДТП	дозозависимая трансформация пола
ИКСИ	интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (в яйцеклетку)
ИРФ	инсулиноподобный ростовой фактор
КТ	компьютерная томография
ЛГ	лютеинизирующий гормон
МРТ	магнитно-резонансная томография
НПР	нарушения полового развития (врожденные нарушения, при которых наблюдаются хромосомные, гонадные и анатомические нарушения половой принадлежности)
46, XX НПР	ранее так называемый «женский псевдогермафродитизм»
46, XY НПР	ранее так называемый «мужской псевдогермафродитизм»
ПАР	псевдоаутосомный регион
ПДРФ	полиморфизм длины рестрикционных фрагментов
ТРФ	трансформирующий ростовой фактор
ФСГ	фолликулостимулирующий гормон
чХГ	человеческий хорионический гонадотропин
17β-ГСД3	17β-гидроксистероид дегидрогеназа-3
CMPD1	кампомелическая дисплазия
DAX1	DSS-AHC участок гена 1 на X-хромосоме
DHH	ген под названием «эфиопский ёж»
DMRT1	doublesex ген 1, связанный транскрипционным фактором Mab3
FISH	флуоресцентная in situ гибридизация
HMG	группа (белков) высокой мобильности
PHOG/SHOX	гомеобокс псевдоаутосомного гена/гомеобокс гена низкого роста на X-хромосоме
POR	P450 оксидоредуктаза
SF-1	фактор стероидогенеза 1
SOX9	*SRY*-подобный бокс 9-й группы белков высокой мобильности
SRY	участок на Y-хромосоме, отвечающий за половую детерминацию
StAR	стероидогенный острый регуляторный пептид
WAGR	синдром, включающий в себя: опухоль Вильмса, аниридию, генитальные нарушения, умственную ретардацию
WNT4	человеческий гомолог гена бескрылой мушки дрозофилы
WT1	ген опухоли Вильмса
XIST	ген X-инактивирующей специфической транскрипции

Последние достижения в молекулярной генетике, экспериментальной эмбриологии, биохимии стероидов и методах оценки взаимодействий между гипоталамусом, гипофизом и гонадами помогли внести ясность в проблемы половой детерминации и дифференцировки. Нарушения могут возникнуть на любой стадии внутриутробного развития гипоталамуса, гипофиза, гонад и гениталий и привести к бисексуальному развитию или к нарушению, которое останется скрытым вплоть до пубертатного возраста.

НОРМАЛЬНАЯ ПОЛОВАЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВКА

Генетический пол

Нормальная диплоидная клетка человека содержит 22 пары аутосомных хромосом и 2 половые хромосомы (две X-хромосомы или одна X- и вторая Y-хромосомы). Систематизированный и пронумерованный по размеру и положению центромеры набор хромосом называют кариотипом. Развитие технологии окрашивания хромосом (рис. 15.1) сделало возможным идентификацию каждой хромосомы по характерному для них рисунку продольной исчерченности (бэндингу). Бэнд может быть обнаружен в зоне центромеры (C-бэнды); бэнды, обнаруживаемые с помощью флуоресцентного красителя хинокрина носят название Q-бэндов, обнаруживаемые с помощью краски Гимза — G-бэнды. Окраска флуоресцентными красителями (рис. 15.2) может быть удобна, т. к. Y-хромосома окрашивается очень ярко, и может быть определена в клетках, находящихся как в интерфазе, так и в метафазе.



Рис. 15.1. Нормальный 46, XY кариотип, окрашенный по Гимзе для выявления G-бэндов. Обращает на себя внимание специфическое для каждой хромосомы расположение бэндов. (Перепечатано с разрешения из *Grumbach M.M., Hughes I.A., Conte F.A.:* Disorders of sex differentiation. In: Larsen P.R. et al. [editors]: Williams Textbook of Endocrinology, 10th ed. Saunders, 2002.)

Технология, которая носит название флуоресцентная гибридизация in situ (fluorescent in situ hybridization — FISH), чрезвычайно полезна при идентификации хромосом-«маркеров» — удаленных половых хромосом, которые плохо обнаруживаются с помощью стандартной технологии бэндинга (рис. 15.3). Хромосомный бэндинг высокого разрешения и «технологии окрашивания» делают возможным точную идентификацию каждой хромосомы. Стандартная номенкулатура для описания кариотипа человека показана в табл. 15.1. Y-хромосома полностью расшифрована. Это была первая полностью описанная хромосома человека, в ней около 35 миллионов пар нуклеотидов.

Обследования животных и людей с нарушениями половой дифференцировки показывают, что половые хромосомы (X- и Y-хромосомы) и аутосомы содержат в себе гены, влияющие на половую детерминацию и дифференцировку, заставляя бипотенциальные гонады развиваться или в яички, или в яичники. Пара интактных и нормально функционирующих X-хромосом, в отсутствие Y-хромосомы и гена секс-детерминирующего региона Y (*SRY*), ведет к образованию яичников, в то время как присутствие Y-хромосомы или транслокация гена *SRY*, обычно расположенного на коротком плече Y-хромосомы, на X-хромосому или на аутосомы ведет к образованию яичек.

У людей существует выраженная разница в размере X- и Y-хромосом. У всех лиц с двумя X-хромосомами или более наблюдается частичная инактивация всех X-хромосом, кроме одной. Существует мнение, что этот феномен — случайный процесс, возникающий в каждой клетке в период эмбриогенеза на стадии поздней бластоцисты, во время которого X-хромосома претерпевает гетерохроматинизацию. В результате этого процесса формируется тельце Бара (X-хроматин), которое можно найти у всех лиц с двумя X-хромосомами и более. Ген *XIST* (X-инактивирующий специфический транскрипт) локализован в участке, предположительно неактивной X-хромосомы (Xq 13.2) в области парацентромеры длинного плеча X-хромосомы. *XIST* экспрессируется только в неактивной X-хромосоме и кодирует большую РНК, которая «накрывает» X-хромосому и способствует инактивации генов X-хромосомы.

Дистальный отдел короткого плеча X-хромосомы не подвергается инактивации, в нем имеется короткий (2,5-megabase) участок, гомологичный дистальному участку короткого плеча Y-хромосомы.

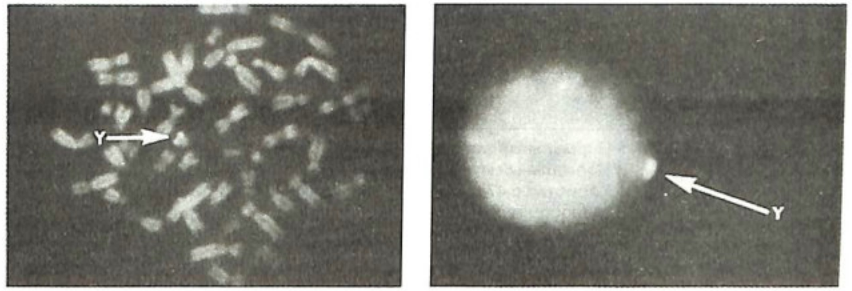


Рис. 15.2. Хромосомы в метафазе, окрашенные квинакрином и исследованные под флуоресцентным микроскопом. Обращает на себя внимание яркое свечение дистального плеча Y-хромосомы, которое можно видеть и в интерфазе (Y-тельце справа). (Перепечатано с разрешения из *Grumbach M.M., Hughes I.A., Conte F.A.:* Disorders of sex differentiation. In: Larsen P.R. et al. [editors]: Williams Textbook of Endocrinology, 10th ed. Saunders, 2002.)

Этот сегмент называется **псевдоаутосомный регион**; в этих двух ограниченных участках X- и Y-хромосом, которые соединяются во время мейоза, происходит обязательное формирование перекреста, что позволяет происходить обмену ДНК между этими областями X- и Y-хромосом. Как минимум 7 генов было определено в псевдоаутосомном участке X- и Y-хромосом. Среди них: *MIC2;* ген, кодирующий поверхностный клеточный антиген, узнаваемый моноклональными антителами; *12E7;* ген рецептора для гранулоцит-макрофаг колоний-стимулирующего фактора; рецептор интерлейкина-3 человека; ген, делеция которого ведет к нейрокогнитивным дефектам, наблюдаемым при синдроме Тернера, и ген, отвечающий за низкий рост, *PHOG/SHOX*. Этот ген экспрессируется в костях и отвечает за идиопатический низкий рост и за дисхондростеозис (синдром Лери–Вейла) в гетерозиготах. Гомозиготные мутации этого гена связаны с более тяжелыми нарушениями роста, мезомелической карликовостью Лангера. Псевдоаутосомальный регион также был описан на дистальном конце длинных плеч X- и Y-хромосом (рис. 15.5 и 15.6).

В мазках, взятых со слизистой щек у женщин с кариотипом 46, XX, тельце Бара определяется в 20–30% исследуемых ядер в интерфазе; у здоровых мужчин с кариотипом 46, XY тельце Бара не определяется. У пациентов с числом X-хромосом более 2 в любом диплоидном ядре число хроматиновых телец будет на 1 меньше, чем число хромосом. Используя определение полового хроматина и флуоресцентное окрашивание Y-хромосомы, можно опосредованно выявить набор половых хромосом у индивидуума (табл. 15.2). В клетках, находящихся как в интерфазе, так и в метафазе, FISH-анализ SRY (Y-хромосома) и перицентрической области X-хромосомы позволяет быстро определить набор половых хромосом (см. рис. 15.3).

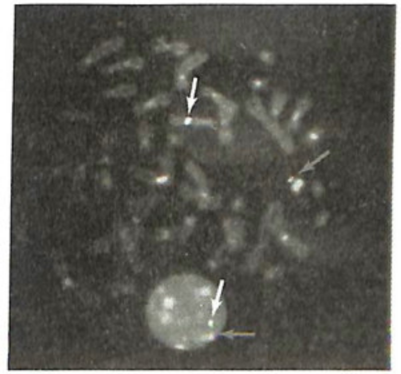


Рис. 15.3. FISH-анализ для определения гена *SRY* в 46, XY клетках, находящихся в интерфазе, и на хромосомах в метафазе. Ген SRY (голубая стрелка) локализуется на дистальном коротком плече Y-хромосомы (Yp 11.3). Другой ген (белая стрелка) локализуется в центромерном регионе X-хромосомы. Оба участка визуализируются в интерфазном ядре, как показано стрелками (с благодарностью д-ру Филиппу Коттеру, детский госпиталь Оакленда, и д-ру Хелене Дженкс, Медицинский центр Дэвиса. Перепечатано с разрешения из *Grumbach M.M., Hughes I.A., Conte F.A.:* Disorders of sex differentiation. In: Larsen P.R. et al. [editors]: Williams Textbook of Endocrinology, 10th ed. Saunders, 2002.)

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

Таблица 15.1. Номенклатура описанных кариотипов человека, используемых для обозначения аномалий половых хромосом[1]

Парижская конференция	Описание	Бывшая номенклатура
46, XX	Нормальный женский кариотип	XX
46, XY	Нормальный мужской кариотип	XY
47, XXY	Кариотип с 47 хромосомами включая дополнительную Y	XXY
45, X	Моносомия X	X0
45, X/46, XY	Мозаицизм кариотипа, состоящий из клеток 45, X и 46, XY	X0/XY
p	Короткое плечо	p
q	Длинное плечо	q
46, X, del (X) (p21)	Делеция короткого плеча дистальной части X-хромосомы в бэнде Xp21	XXp-
46, X, del (X) (q21)	Делеция длинного плеча дистальной части X-хромосомы в бэнде Xq21	XXq-
46, X, i (Xq10)	Изосома по длинному плечу X; q10 — бэнд центромера	XXqi
46, Xr (X) (p22q25)	Кольцевая X-хромосома с перерывами в p22 и q25	XXr
46, XY, der (7)t (Y;7) (q11; q13)	Транслокация дистальной флуоресцирующей порции Y-хромосомы на длинное плечо хромосомы 7	46, XYt (Yq-7q+)

Таблица 15.2. Комплемент половых хромосом, коррелирующий с X-хроматином и Y-тельцами в соматическом интерфазном ядре[1]

Половые хромосомы	Максимальное число в диплоидном соматическом ядре	
	X-тельца	Y-тельца
45, X	0	0
46, XX	1	0
46, XY	0	1
47, XXX	2	0
47, XXY	1	1
47, XYY	0	2
48, XXXX	3	0
48, XXXY	2	1
48, XXYY	1	2
49, XXXXX	4	0
49, XXXXY	3	1
49, XXXYY	2	2

[1] Максимальное число X-хроматиновых телец в диплоидном соматическом ядре на один меньше числа X-хромосом, в то время как максимальное число Y-флуоресцентных телец эквивалентно числу Y-хромосом. (Перепечатано с разрешения из *Grumbach M.M., Hughes I.A., Conte F.A.:* Disorders of sex differentiation. In: Larsen PR et al [editors]: Williams Textbook of Endocrinology, 10th ed. Saunders, 2002.)

Половая детерминация (*SPY* как фактор детерминации яичка)

Изучение мужчин с кариотипом 46, XX с очень малой Y–X-транслокацией выявило ген, располагающийся проксимальнее псевдоаутосомальной области Y-хромосомы (рис. 15.6). Этот ген был клонирован, выделен и назван *SRY*. *Sry* (аналог гена *SRY* человека у мышей) экспрессируется в половых тяжах мыши между 10,5 и 12,5 днями эмбрионального развития, как раз до и во время дифференцировки яичек. Более того, делеции или мутации гена *SRY* человека определяются у 15–20% женщин с кариотипом 46, XY и с полной XY-дисгенезией гонад. Наиболее очевидное свидетельство, что *SRY* — это фактор развития яичек, это тот факт, что у мышей трансфекция гена *Sry* в эмбрионы с генотипом 46, XX ведет к образованию яичек и мужской дифференцировке у таких особей.

Ген *SRY* кодирует ДНК-связывающий белок, который содержит 80-аминокислотный домен, сходный с теми, которые были найдены в группе белков высокой подвижности (high mobility group — HMG). Этот домен связывается с ДНК в определенной специфической последовательности (A/TAACAAT). Он изгибает ДНК и тем самым способствует взаимодействию между ДНК-связывающими белками, что запускает транскрипцию нижележащей последовательности генов («даунстрим гены»). Механизм действия *SRY* и его нижележащих мишеней не до конца изучен, но *SOX9* — кандидат в даунстрим гены. На настоящий момент выявлены 4 основные клеточные функции протеина SRY. Они включают в себя индукцию дифференцировки клеток Сертоли, миграцию клеток первичной почки в половой бугорок, пролиферацию клеток полового бугорка, образование сосудистой сети в гонадах по мужскому типу с привлечением большого количества клеток эндотелия из мезонефроса. У мышей *Sry* способствует прямой регуляции *Sox9* и устанавливает положительную обратную связь, которая активирует *Fgf9* и подавляет *Wnt4*, что последовательно способствует образованию яичек. В отсутствие гена *Sry* у мышей экспрессия *Wnt4* приводит к уменьшению экспрессии *Sox9* и *Fgf9*, что приводит к образованию яичников. До настоящего времени не описано мутаций *FGF9* у человека, таким образом, его роль в формировании яичек у человека еще нужно будет выяснить. Большинство мутаций, до настоящего времени описанных у женщин с кариотипом 46, XY с дисгенезией гонад, представляют собой нарушения в нуклеотидной последовательности гена *SRY*, кодирующего ДНК-связывающую область (бокс HMG) протеина SRY. Однако мутации, которые влияют на изгибы ДНК и на транспортировку молекул из ядра, также влекут за собой нарушения в развитии яичек.

Выявлены и другие гены, отвечающие за дифференцировку яичек человека. Гетерозиготные мутации и делеции в гене опухоли Вильмса (*WT1*), локализованные в регионе 11p13, приводят не только к формированию опухоли Вильмса, но и к врожденным урогенитальным аномалиям. Отключение гена *Wt1* у мышей приводит к апоптозу бластемы первичной почки, что ведет к отсутствию почек и гонад. Таким образом, *WT1* — регулятор транскрипции, который воздействует на бластему первичной почки на ранних стадиях развития урогенитального тракта. Гетерозиготные мутации человека ведут к синдромам Дениса–Драша и Фрейзера, тогда как протяженная делеция гена и смежной ДНК ведет к образованию опухоли Вильмса, аниридии, генитальным нарушениям, умственной ретардации — синдром WAGR.

Фактор стероидогенеза-1 (SF-1) — ядерный рецептор, связанный с регуляцией транскрипции многих генов, включая катализаторы стероидогенеза гены *P450*. Недавно И.Н. Крылова и соавт. опубликовали данные, что фосфолипиды могут быть лигандами между SF-1 и ядерными рецепторами органов-мишеней и регулировать их активность. SF-1 вырабатывается как в мужском, так и в женском половых бугорках, а также в тканях, ответственных за стероидогенез, где этот фактор необходим для синтеза тестостерона. Выработка SF-1 происходит и в клетках Сертоли, где этот фактор регулирует ген антимюллерова гормона (АМГ). SF-1 кодируется геном млекопитающих, гомологичным гену дрозофилы *Ftz-f1*. Гомозиготное выпадение гена, кодирующего Sf-1 у мышей, приводит к апоптозу клеток полового тяжа, который дает начало надпочечникам и гонадам, в результате этого нарушается морфогенез гонад и надпочечников как у женских, так и у мужских особей. Таким образом, этот ген играет решающую роль в формировании стероид-секретирующих органов (таких как надпочечники, яички и яичники). WT1 и SF-1 активны на ранних этапах развития полового бугорка и детерминации как яичников, так и яичек. Как гетерозиготные, так и гомозиготные мутации SF-1 у людей приводят к формированию женского фенотипа у лиц с кариотипом 46, XY, что сопровождается надпочечниковой недостаточностью и дисгенезией гонад. Описаны гетерозиготные нонсенс-мутации SF-1 у лиц с женским фенотипом, генотипом 46, XY, дисгенезией гонад и нормальной функцией надпочечников. Таким образом, для всех генов, участвующих в половой дифференцировке, принципиально важным для формирования фенотипа является количество повторов генов в клетке (dosage gene).

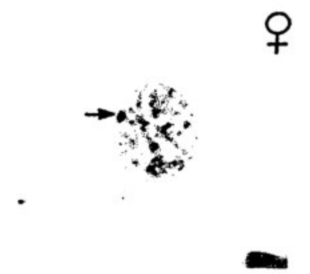


Рис. 15.4. X-хроматиновое тельце (тельце Барра) в ядре клеток слизистой щеки здоровой 46, XX женщины. (Перепечатано с разрешения из *Grumbach M.M., Hughes I.A., Conte F.A.:* Disorders of sex differentiation. In: Larsen P.R. et al. [editors]: Williams Textbook of Endocrinology, 10th ed. Saunders. 2002.)

Дисгенезия гонад у лиц с генотипом XY с развитием женского фенотипа при отсутствии поражения *SRY*-функции была выявлена у людей с удвоением

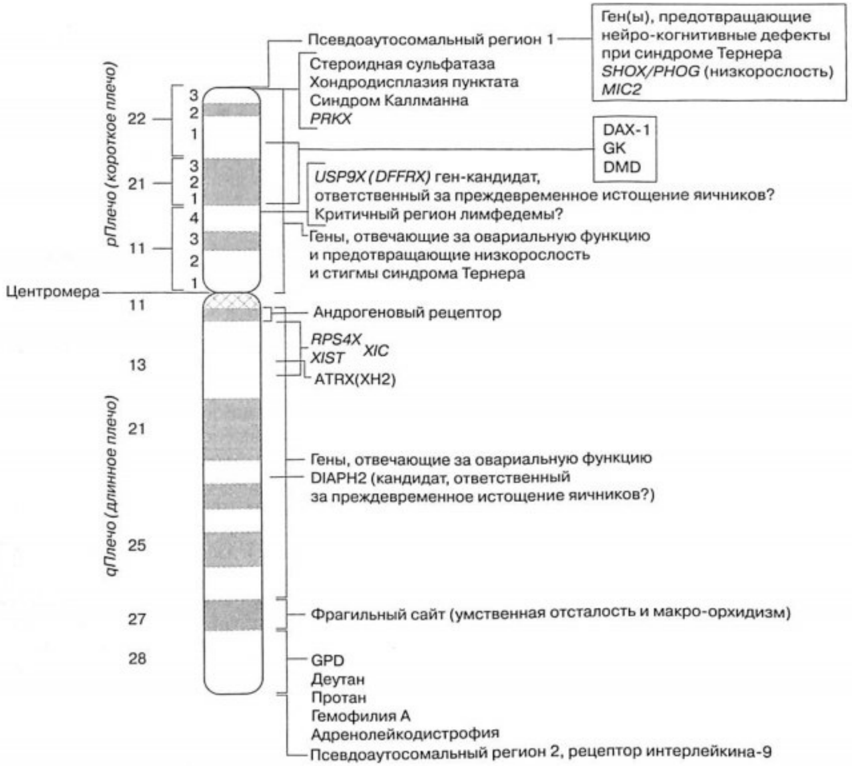


Рис. 15.5. Схематичное изображение G-бэндов X-хромосомы. Показаны некоторые X-сцепленные гены (*PHOG* — гомеобокс псевдоаутосомного остеогенного гена; *SHOX* — гомеобокс гена низкого роста на X-хромосоме; *MIC2* — клеточный поверхностный антиген, распознаваемый моноклональными антителами 12E7; *PRKX* — член семейства генов цАМФ-зависимой серин-треонин-протеинкиназы [неправильный обмен X–Y происходит наиболее часто между *PRKX* и *PRKY*]; *DAX1* — участок *DSS-AHC* гена 1 на X-хромосоме; ГК — глицерол-киназа; МДД — мышечная дистрофия Дюшена; *USP9X* — человеческий X-сцепленный гомолог гена дрозофилы, отвечающего за гаметогенез [*DFFRX*]; *RPS4X* — рибосомальный протеин S4; *XIST* — Xi-специфический транскрипт; XIC — X-инактивирующий центр; ATRX — α-талассемия, X-сцепленная умственная отсталость; DIAPH2 — человеческий гомолог прозрачного гена дрозофилы). (Перепечатано с разрешения из *Grumbach M.M., Hughes I.A., Conte F.A.:* Disorders of sex differentiation. In: Larsen P.R. et al. [editors]: Williams Textbook of Endocrinology, 10th ed. Saunders, 2002.)

Xp21, этот локус содержит ген *DAX1* на X-хромосоме. Мутация или делеция *DAX1*, который кодирует фактор транскрипции, приводит к X-сцепленной врожденной гипоплазии надпочечников и гипогонадотропному гипогонадизму у лиц мужского пола с генотипом 46, XY. Делеция или мутация гена *DAX1* не приводит к нарушению дифференцировки яичек у людей. Сходным образом удвоение гена *DAX1*, похоже, не затрагивает морфогенез и функцию яичников у женщин с кариотипом 46, XX. У мышей с генотипом 46, XY (гомологичные мыши) удвоение или делеция гена *Dax1* приводит к изменению половой дифференцировки. Это происходит в результате снижения активности *Sry*, частично в результате дезактивации *SOX9* в предшественниках клеток Сертоли. Таким образом, в мышиной модели количество *Dax1* играет решающую роль в развитии яичников (рис. 15.7).

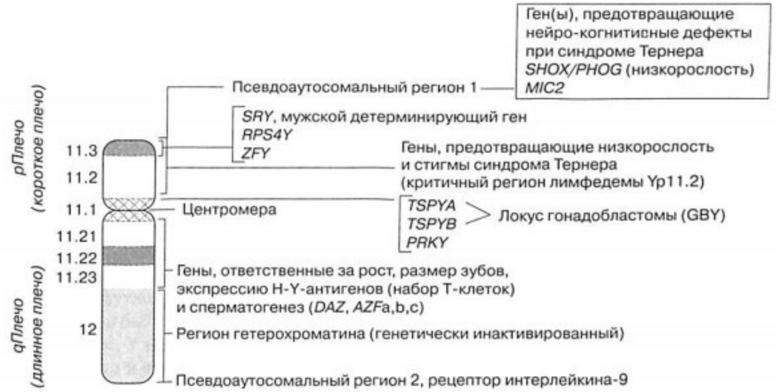


Рис. 15.6. Схематичное изображение G-бэндов Y-хромосомы. (*SHOX/PHOG* — гомеобокс гена низкого роста/гомеобокс псевдоаутосомного остеогенного гена; *MIC2* — клеточный поверхностный антиген, распознаваемый моноклональными антителами 12E7; *SRY* — участок на Y-хромосоме, отвечающий за половую детерминацию; *RPS4Y* — рибосомальный протеин S4; *ZFY* — «цинковый палец» Y; *TSPYA, B* — члены семейства генов тестикулярных специфических факторов; *PRKY* — член семейства генов цАМФ-зависимой серин-треонин-протеинкиназы; *DAZ* — ген, отсутствующий при азооспермии; *AZF* — фактор азооспермии.) (Перепечатано с разрешения из *Grumbach M.M., Hughes I.A., Conte F.A.:* Disorders of sex differentiation. In: Larsen P.R. et al. [editors]: Williams Textbook of Endocrinology, 10th ed. Saunders, 2002.)

Ген *DHH* (дословный перевод «эфиопский еж») кодирует сигнальные молекулы, которые находятся на хромосоме 12q13.1 у человека. Гомологичный ген у мышей (*Dhh*) начинает экспрессироваться в предшественниках клеток Сертоли вскоре после экспрессии *Sry* в клетках Лейдига. *Dhh* является важным геном для развития и работы яичек у млекопитающих. В одном исследовании было выявлено, что у 3 из 6 пациентов с кариотипом 46, XY, дисгенезией гонад и нормальной экспрессией *SRY* имелась гомозиготная мутация гена *DHH*.

Кампомелическая дисплазия является вариантом дисплазии скелета, ассоциированной с инверсией пола в результате дисгенезии гонад у лиц с кариотипом 46, XY. Ген, ответственный за кампомелическую дисплазию (*CMPD1*), находится на 17q24.3–q25.1. Мутация одной аллели гена *SOX9*, связанного с *SRY* (названный *SOX* потому, что у него есть бокс HMG, который более чем на 60% гомологичен таковому гена *SRY*), может приводить как к кампомелической дисплазии, так и к XY-дисгенезии гонад и инверсии пола. Удвоение гена *SOX9* как у людей, так и у мышей приводит к инверсии пола у индивидуумов с кариотипом XX. Возможно, что *SOX9* является единственным после *SRY* геном, необходимым для нормальной дифференцировки мужского пола. У лиц XY с 9p- и 10q-делециями обнаруживается полное или частичное отсутствие яичек, вольфовых протоков и наружных половых органов. Гаплонедостаточность гена *DMRT1* — гена, связанного с «doublesex» у дрозофилы и «Mab3» у нематод — может быть ответственна за аномалии в органогенезе яичек у лиц с делециями 9p. Описаны более 22 пациентов с кариотипом 46, XY и моносомией по 9p. У этих пациентов всегда имеются стигмы синдрома 9p, такие как женские или неопределенные наружные половые органы, наличие мюллеровых структур наряду с нитевидными гонадами или дисгенетичными яичками. Последние данные позволяют предположить, что у женщин с кариотипом 46, XX и синдромом 9p функция яичников может быть нормальной или нарушенной. У этих пациентов на локусе 10q не было выявлено ни одного гена, ответственного за реверсию пола.

Было описано, что у пациентов с удвоением 1p31–35 региона, включающем дупликацию гена *WNT4*, может формироваться женский фенотип при кариотипе XY. Предполагается, что развитие яичек нарушается в результате активации гена *DAX1* путем удвоения *WNT4*, который в свою очередь блокирует активацию *SF-1* и *SOX9*. В противоположность этому, исследования активности *Wnt4* (мышиный гомолог) на трансгенных мышах показали, что избыточная экспрессия этого гена

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

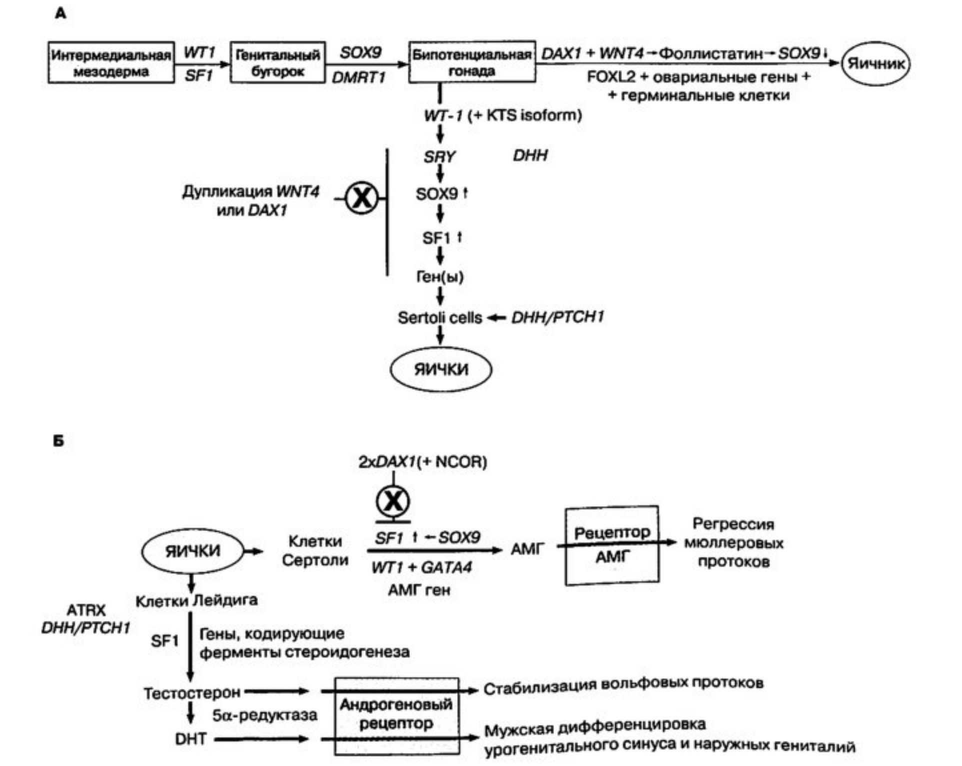


Рис. 15.7. ***А:*** Гипотетическое схематическое изображение каскада генов, вовлеченных в детерминацию яичка у человека, показанное как линейный путь, а не как «многокомпонентная сеть» (*WT1* – супрессор опухоли Вильмса; SF-1 – фактор стероидогенеза 1; *DAX1* – участок *DSS-AHC* гена 1 на Х-хромосоме; удвоение *DAX1* приводит к подавлению активности *SOX9* и *SF1*, вследствие чего ингибируется дифференцировка яичка; *WNT4* – ген человека, аналогичный «бескрылому гену» дрозофилы; дупликация *WNT4* активирует *DAX1* и блокирует дифференцировку яичек; *SOX9* – аутосомальный ген, содержащий SRY-подобный бокс HMG; АМГ – антимюллеровый гормон; GATA4 – фактор транскрипции, *SRY*-регулируемый гомеобокс гена 9; DMRT1 – doublesex [дрозофила] Mab3 [нематода]-связанный фактор транкрипции; *DHH* – ген «эфиопский еж»; ATRX – α-талассемия, умственная отсталость, Х-сцепленный протеин). ***Б:*** Диаграмма каскада генов, предположительно вовлеченных в дифференцировку пола. (Перепечатано с разрешения из *Grumbach M.M., Hughes I.A., Conte F.A.:* Disorders of sex differentiation. In: Larsen P.R. et al. [editors]: Williams Textbook of Endocrinology, 10[th] ed. Saunders, 2002.)

ассоциируется с подавлением синтеза тестостерона и уменьшением кровоснабжения яичек, однако не приводит к реверсии пола, как это описано у людей. Более того, у пациентов с 46, XY избыточная экспрессия *WNT4* клинически проявляется гетерогенным фенотипом: от изолированного крипторхизма до женских наружных гениталий. Исследования in vitro показали, что *Wnt4* снижает стероидогенез, угнетая *SF-1* опосредованную транскрипцию. *WNT4* экспрессируется в яичниках и определяется как важный сигнал детерминации яичников (рис. 15.7А). Экспрессия *Wnt4* в яичниках предупреждает миграцию стероид(андроген)-продуцирующих клеток внутрь яичников, сдерживает развитие специфичных для яичек кровеносных сосудов (целомический сосуд), очень важна для развития мюллерова протока и сохранения зародышевых клеток. У самки мыши с нулевой мутацией *Wnt4* определяется недоразвитие мюллеровых протоков и зародышевых клеток, но отмечается развитие вольфова протока за счет секреции андрогенов стероид-продуцирующими клетками яичников. *Wnt4* необходим также для нормального развития почки; мыши с нулевыми мутациями *Wnt4* умирают вскоре после рождения от почечной недостаточности.

В литературе описана женщина с генотипом 46, XX и отсутствием структур, развивающихся из мюллерового протока (атипичный синдром Майера–Рокитанского–Кустера–Хаузера), у которой была мутация с потерей функции в гене *WNT4*. Ее фенотип был сходен с описанным у мышей с мутацией *Wnt*. У пациентки была односторонняя агенезия почки и признаки гиперандрогении, проявляющейся выраженными акне, нуждающимися в антиандрогенной терапии. Степень развития вольфова протока не определялась. Однако обследования большой когорты женщин с синдромом Майера–Рокитанского не выявили мутации *WNT4*.

Все больше данных говорят о том, что множество генов ответственны за развитие яичников; яичники не формируются по пути «дефолта». Ген, кодирующий фоллистатин, вероятно, действует сходно с *WNT4* в органогенезе яичников. FoxL2 является предполагаемым фактором транскрипции, который у мышей в постнатальном периоде угнетает экспрессию генов в яичках, отвечающих за дифференцировку по мужскому типу. Мутации FoxL2 приводят к XX-трансформациям пола у «безрогих козлов», а мутации FOXL2 у пораженных женщин с кариотипом 46, XX приводят к нарушению функции яичников в сочетании с блефарофимозом или без него.

ДИФФЕРЕНЦИРОВКА ЯИЧКА И ЯИЧНИКА

У млекопитающих гонады формируются на поверхности мезонефроса в пределах полового бугорка, образованного в результате пролиферации целомического эпителия. До 42-го дня гестации (размер эмбриона 12 мм) гонады эмбриона не дифференцированы. К 42-му дню начинается дифференциация 300–1300 примордиальных стволовых клеток, предшественников оогоний и сперматогоний. Недостаточное количество этих клеток ведет к невозможности образования яичников, но не влияет на образование яичек. Под влиянием *SRY* и других генов, которые кодируют детерминацию мужского пола (рис. 15.7Б), гонады начинают дифференцироваться в яички на 43–50-й день гестации. Клетки Лейдига дифференцируются к 60-му дню, и дифференциация наружных мужских гениталий заканчивается к 65–67-му дню гестации.

В гонадах, предназначенных стать яичниками, продолжается дальнейшая дифференцировка. На 77–84-й день гестации, когда дифференцировка яичек в мужском организме уже закончена, большое количество стволовых клеток входят в профазу мейоза, что характеризует деление оогоний в ооциты, в свою очередь, это отражает начало яичниковой дифференцировки из недифференцированных гонад. Последние исследования говорят о том, что деление стволовых клеток в развитии яичников стимулирует ретиноевая кислота. Sry активирует фермент, расщепляющий ретиноевую кислоту, и, таким образом, предотвращает мейоз в развивающихся яичках. Примордиальные фолликулы (маленькие ооциты, окруженные одним слоем гранулезы и базальной мембраной) становятся заметными через 90 дней. Преантральные фолликулы заметны через 6 месяцев, и полностью развитые ооциты с полостью, заполненной жидкостью, и множественными слоями гранулезных клеток формируются к рождению. В отличие от яичек, свидетельств гормональной продукции яичников плода немного (рис. 15.8).

Дифференцировка генитальных протоков (рис. 15.9)

К 7-й неделе внутриутробного развития у плода есть зачатки двух половых протоков (мужского и женского). Если будет дальше развиваться мюллеров проток – из него сформируются фаллопиевые трубы, тело и шейка матки, а также верхняя треть влагалища. С другой стороны, из вольфова протока, потенциально дифференцируется придаток яичка, семявыносящий проток, семенной пузырек и семявыбрасывающий проток. Если функционируют яички, происходит апоптоз мюллерового протока под влиянием АМГ, димерного гликопротеина, секретируемого клетками Сертоли. Этот гормон действует локально, ипсилатерально угнетая мюллеров проток.

Ген АМГ кодирует белок, состоящий из 560 аминокислотных остатков, чей терминальный углеводный домен имеет большое сходство с трансформирующим ростовым фактором-β (ТРФ-β) и цепью В активина и ингибина. Ген локализован на коротком плече 19-й хромосомы. АМГ секретируется клетками Сертоли сначала плода, затем мальчика до 8–10 лет и может использоваться как маркер наличия в организме клеток Сертоли. Экспрессию



Рис. 15.8. Схематическое изображение половой дифференцировки плода человека. Интересно, что тестикулярная дифференцировка предшествует другим видам дифференцировки. (Перепечатано с разрешения из *Grumbach M.M., Hughes I.A., Conte F.A.:* Disorders of sex differentiation. In: Larsen P.R. et al. [editors]: Williams Textbook of Endocrinology, 10th ed. Saunders, 2002.)

гена АМГ регулируют ядерный рецептор SF-1 в комбинации с WT1, SOX9 и GATA4 (рис. 15.7Б). У человека рецептор к АМГ был клонирован и размечен на q13 12-й хромосомы. Было определено сродство этого рецептора к типу II семейства рецепторов ТРФ-β.

Дифференцировка вольфова протока обусловлена секрецией тестостерона яичками. SF-1 регулирует стероидогенез в клетках Лейдига яичек, связываясь с промоутером гена, кодирующего P450scc и P450c17. В присутствии яичников или в отсутствие функционирующих яичек происходит дифференцировка мюллерового протока, вольфов проток инволюционирует.

Дифференцировка наружных гениталий (рис. 15.10)

До 8-й недели внутриутробного развития плода наружные гениталии плода не развиты, идентичны у обоих полов и могут дифференцироваться в наружные гениталии как мальчика, так и девочки. Дифференцировка наружных гениталий по женскому типу происходит в присутствии яичников, недифференцированных гонад или в отсутствие гонад (рис. 15.11). Эту точку зрения поддерживает тот факт, что яичники плода, как известно, не секретируют половые стероиды или АМГ в критический период дифференцировки внутренних протоков и наружных гениталий. Дифференцировка наружных гениталий по мужскому типу зависит от активности дигидротестостерона (ДГТ), 5α-редуцированного метаболита тестостерона. У плода мужского пола тестостерон синтезируется в клетках Лейдига, вначале автономно, затем под влиянием хорионического гонадотропина человека (чХГ) и ЛГ. Маскулинизация наружных гениталий и урогенитального синуса плода возникает под воздействием ДГТ, который образуется в клетках-мишенях из тестостерона под воздействием 5α-редуктазы. ДГТ (так же как и тестостерон) связывается со специфическим белковым рецептором в ядре клетки-мишени. Трансформированный комплекс стероид–рецептор с высокой аффинностью связывается со специфической ДНК, что инициирует ДНК-индуцированную транскрипцию при помощи РНК. Это ведет к образованию андроген-индуцированных белков, которые способствуют дифференцировке и росту клеток. Ген, который кодирует внутриклеточный андроген-связывающий протеин, локализован в области парацентромеры в области длинного плеча Х-хромосомы (рис. 15.5). Таким образом, ген, связанный с Х-хромосомой, контролирует ответ всех соматических клеток на действие андрогенов через определенные белки андрогеновых рецепторов.

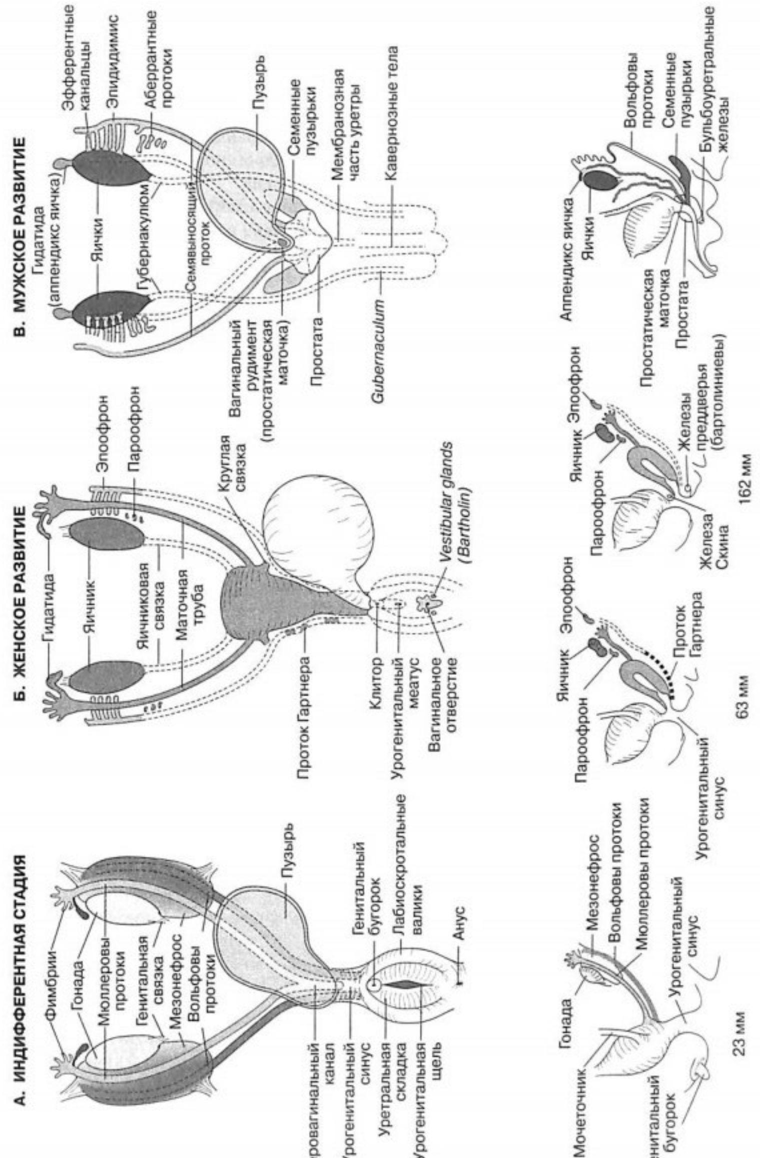


Рис. 15.9. Эмбриональная дифференцировка мужских и женских генитальных протоков из вольфовых и мюллеровых примордиальных структур. **А:** Индифферентная стадия, на которой показана большая прослойка мезонефроса. **Б:** Женские протоки. Остатки мезонефроса теперь носят название эпоофрона, пароофрона и протоков Гартнера. **В:** Мужские протоки перед опусканием в мошонку. Единственный мюллеровый остаток формирует тестикулярный аппендикс. Простатическая маточка (*vagina masculina*) происходит из урогенитального синуса. (Перерисовано из Corning and Wilkins.)

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

Так же как и в отношении генитальных протоков, развитие наружных гениталий и урогенитального синуса у лиц женского пола наследственно детерминировано. Для дифференцировки наружных гениталий у мужчин требуется ранняя внутриутробная андрогенная стимуляция. Метаболит тестостерона ДГТ и его специфические ядерные рецепторы необходимы для маскулинизации наружных гениталий плода. ДГТ стимулирует рост полового бугорка, слияние уретральных складок, опущение лабиоскротальных валиков, из которых формируется пенис и мошонка. Андрогены также ингибируют опущение и рост везиковагинальной перегородки и дифференцировку влагалища. Существует наиболее важный период активности андрогенов. Примерно после 12-й недели гестации не происходит опущения полового валика даже под интенсивным действием андрогенов, вследствие супрессии активности рецепторов к андрогенам в лабиоскротальных валиках; с другой стороны, воздействие андрогенов ведет к продолженному росту полового члена.

Неполная маскулинизация эмбриона мужского пола возможна вследствие: 1) нарушения синтеза и секреции тестостерона плода или его превращения в ДГТ; 2) дефицита или дефекта активности рецепторов к андрогенам; 3) нарушения продукции или местного действия АМГ. Влияние на плод

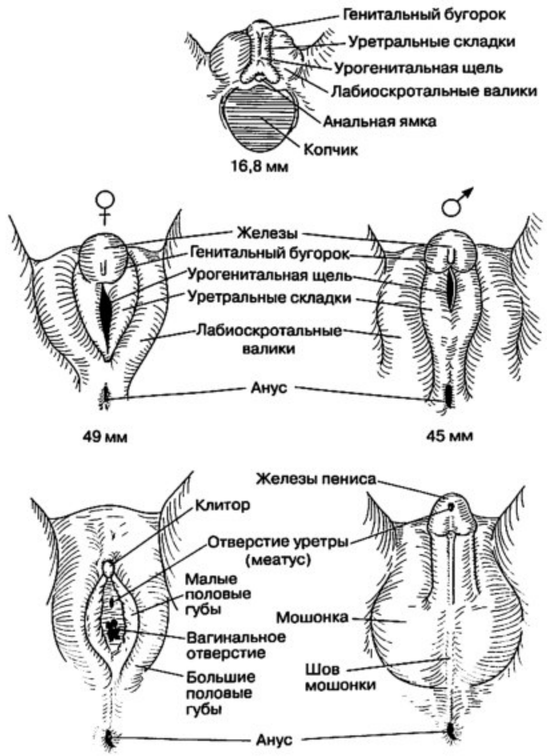


Рис. 15.10. Дифференцировка мужских и женских наружных гениталий из бипотенциальных зачатков. (Перепечатано с разрешения из *Grumbach M.M., Hughes I.A., Conte F.A.:* Disorders of sex differentiation. In: Larsen P.R. et al. [editors]: Williams Textbook of Endocrinology, 10[th] ed. Saunders, 2002.)

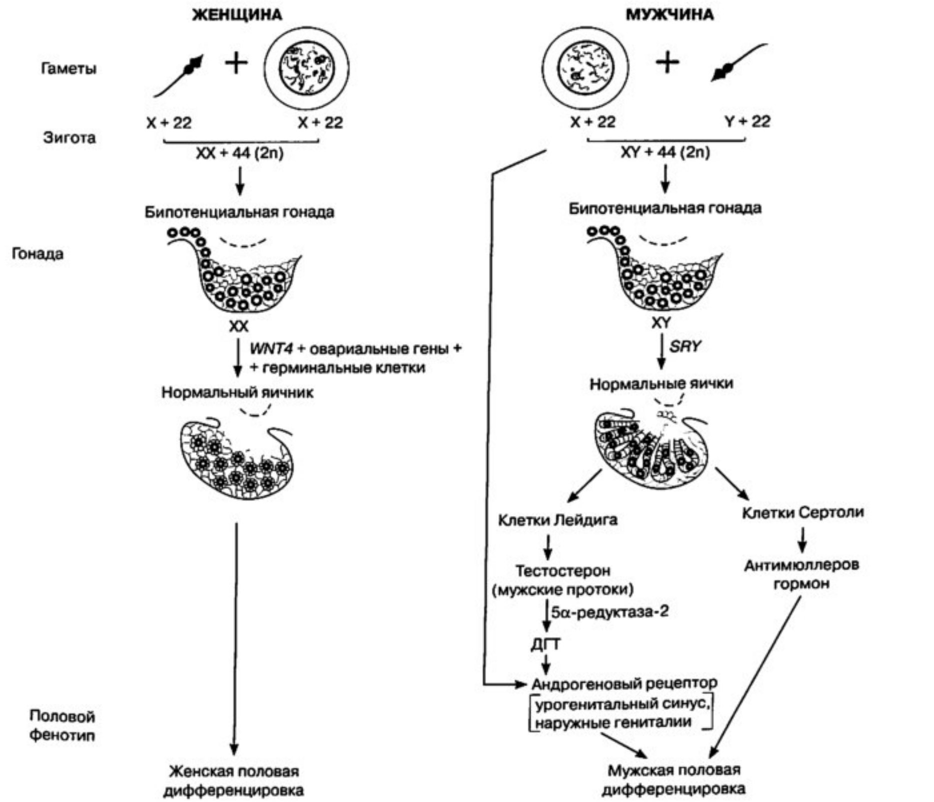


Рис. 15.11. Схематичное общее изображение половой дифференцировки человека (ДГТ – дигидротестостерон). (Перепечатано с разрешения из *Grumbach M.M., Hughes I.A., Conte F.A.:* Disorders of sex differentiation. In: Larsen P.R. et al. [editors]: Williams Textbook of Endocrinology, 10[th] ed. Saunders, 2002.)

женского пола избыточного количества андрогенов из различных источников, особенно до 12-й недели полового развития, может приводить к маскулинизации наружных гениталий различной степени тяжести.

ПСИХОСЕКСУАЛЬНАЯ ПРИНАДЛЕЖНОСТЬ

Психосексуальное развитие может быть разделено на 4 основные категории: 1) идентификация пола, т. е. ощущение себя женщиной или мужчиной; 2) определение поведения, соответствующего полу (т. е. тех аспектов поведения, которые различаются у мужчин и женщин одной культуры и одного времени); 3) половая ориентация, выбор сексуального партнера; 4) когнитивные различия.

Последние 40 лет существовало убеждение, что новорожденные являются психосексуально нейтральными и в дальнейшем обретают половую идентификацию через слова, привычки, семью и сравнение себя и своего тела с окружающими. Недавно эта гипотеза была оспорена Даймондом, Сигмундсоном и Рейтером. Их исследования, среди других, говорят, что воздействие андрогенов во внутриутробном

периоде и присутствие генов на Y-хромосоме может влиять на идентификацию пола у индивидуумов с неопределенными гениталиями. Мони и Хампсон предположили, что психологически пол не определен до рождения и до 12–18-го месяца после рождения, однако растущее количество фактов говорит о том, что понятие психосексуальной дифференцировки более пластично, чем предполагалось ранее. Если во время пубертата развиваются дискордантные вторичные половые признаки, некоторые индивидуумы — особенно с недостаточностью 5-альфа-редуктазы, мозаицизмом 45, X/46, XY или с недостаточностью 17-β-гидроксистероид дегидрогеназы-3 — сомневаются в своей половой принадлежности и меняют пол с женского на мужской. Тем не менее есть 46, XY индивидуумы с неопределенными гениталиями, у которых была нормальная тестикулярная функция и чувствительность к андрогенам в течение внутриутробного развития, но которые были определены в женском поле, принимают его и живут с ним всю жизнь, не ощущая психологического дискомфорта. Это говорит о том, что андрогены играют «факультативную», а не «определяющую» роль в психосексуальном развитии, хотя андрогены играют очень важную роль в поведении ребенка, в выборе им интересов и в сексуальной ориентации. Очевидно, что и гены, и гормоны, и окружение, и жизненный опыт — определяющие факторы в психосексуальном развитии, в частности в идентификации пола. Дальнейшие исследования на пациентах с неопределенными гениталиями будут включать проспективные исследования, оценивающие факторы, влияющие на половую самоидентификацию, половую активность, и будут иметь значение в лучшем понимании многофакторного процесса психосексуального развития, в развитии базы доказательной медицины, посвященной данному вопросу, и в формировании рекомендаций и алгоритмов, на которые будут опираться клиницисты при присвоении пола.

НАРУШЕНИЯ ПОЛОВОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ

Классические варианты нарушений половой дифференцировки (табл. 15.3)

Патология половой дифференцировки — это результат нарушения в комплексном процессе, который зарождается в генетической информации, заложенной в X- или Y-хромосомах или в аутосомах.

Индивидуумы, у которых имеются как яичники, так и яички, как уже было сказано ранее, относятся к истинным гермафродитам[1]. 46, XY НПР (ранее мужской гермафродитизм) — это индивидуумы, у которых имеются только яички, но половые протоки и наружные гениталии которых не до конца маскулинизированы. 46, XX НПР (ранее женский гермафродитизм) — это человек, у которого имеются только яичники, но гениталии которого неопределенны.

СИНДРОМ КЛАЙНФЕЛЬТЕРА И ЕГО ВАРИАНТЫ: ДИСГЕНЕЗИЯ СЕМЕННЫХ КАНАЛЬЦЕВ — ВРОЖДЕННОЕ ХРОМОСОМНОЕ НПР (СМ. ТАКЖЕ ГЛАВУ 13)

Синдром Клайнфельтера является одной из наиболее часто встречающихся форм первичного гипогонадизма и бесплодия у мужчин. При неселективном кариотипировании новорожденных было выявлено, что частота встречаемости генотипа 47, XXY у новорожденных плодов мужского пола равна 1:700. Тем не менее существует разительное несоответствие распространенности синдрома Клайнфельтера у новорожденных, диагностируемой при кариотипировании во время скрининга, и у взрослых. Выяснилось, что диагноз ставится лишь у 25% лиц с синдромом Клайнфельтера в течение жизни и менее чем у 10% — в детском возрасте. Пациенты с этим синдромом обычно имеют кариотип 47, XXY и положительный X-хроматин в буккальном соскобе, хотя описаны различные варианты содержания половых хромосом, включая мозаицизм. Фактически, все эти варианты сводятся к содержанию двух X-хромосом и одной Y, за исключением редких случаев содержания только XX-добавочного полового набора хромосом (3–4%).

Концентрации гормонов могут варьировать, и содержание тестостерона может колебаться от низких до нормальных значений. Кроме того, разнообразие фенотипов влечет за собой частичный мозаицизм половых хромосом в нормальных XY-клетках, а также различную чувствительность к андрогенам. Рецепторы андрогенов являются лиганд-зависимыми факторами транскрипции,

[1] Современные классификации не рекомендуют использовать термин «гермафродитизм», а используют термин «нарушения полового развития». — *Прим. переводчика.*

Таблица 15.3. Классификация атипичного полового развития[1]

I. Расстройства гонадной дифференцировки (НПР, связанные с половыми хромосомами)
- А. Дисгенезия семенных канальцев (синдром Клайнфельтера)
- Б. Синдром дисгенезии гонад и его варианты (синдром Тернера)
- В. Полная и неполная формы XX и XY дисгенезии гонад
- Г. Лица с тестикулярной и овариальной тканью (истинный гермафродитизм)

II. 46, XX НПР (женский псевдогермафродитизм)
- А. Вирильная форма ВДКН
- Б. Недостаточность Р450 оксидоредуктазы
- В. Недостаточность Р450 ароматазы
- Г. Воздействие андрогенов и синтетических прогестинов, поступающих из материнского кровотока
- Д. Ассоциированный с нарушениями развития кишечника и мочеполового тракта (не-андроген-индуцированный женский псевдогермафродитизм)
- Е. Мутация глюкокортикоидных рецепторов
- Ж. Другие тератогенные факторы

III. 46, XY НПР (мужской псевдогермафродитизм)
- А. Тестикулярная нечувствительность к чХГ и ЛГ (агенезия или гипоплазия клеток Лейдига)
- Б. Врожденные нарушения биосинтеза тестостерона
 - 1. Ферментные дефекты, повреждающие синтез кортикостероидов и тестостерона (варианты ВДКН)
 - а. Недостаточность StAR (врожденная липоидная надпочечниковая гиперплазия): недостаточность бокового отщепления (P450scc)
 - б. Недостаточность 3β-гидроксистероид дегидрогеназы
 - в. Недостаточность Р450с17 (17α-гидроксилазы)
 - г. Недостаточность Р450 оксиредуктазы
 - д. Недостаточность 7-дегидрохолестерол редуктазы (синдром Смита–Лемли–Опица)
 - 2. Ферментативный дефект, нарушающий преимущественно биосинтез тестостерона в яичках
 - а. Недостаточность Р450с17 (17,20-лиазы)
 - б. Недостаточность 17β-гидроксистероид дегидрогеназы-3
- В. Дефекты андроген-зависимых тканей-мишеней
 - 1. Резистенстность органов-мишеней к андрогенам (нарушения андрогенных рецепторов и пострецепторные дефекты)
 - а. Синдром полной андрогенной нечувствительности и его варианты (тестикулярная феминизация и ее различные варианты)
 - б. Синдром частичной нечувствительности к андрогенам и его варианты (синдром Рейфенштейна)
 - в. Андрогенная резистентность у бесплодных мужчин
 - г. Андрогенная нечувствительность у фертильных мужчин
 - 2. Дефекты метаболизма тестостена 46, XY НПР
 - а. Недостаточность 5α-редуктазы-2 (псевдовагинальная перинеоскротальная гипоспадия)
- Г. Дисгенетичные 46, XY НПР
 - 1. XY-дисгенезия гонад (неполная форма)
 - 2. X0/XY-мозаицизм, мутации SRY структурно аномальной Y-хромосомы, Xp+, 9p-, 10q-
 - 3. Синдром Дениса–Драша, Фрейзера (мутация *WT-1*)
 - 4. Синдром WARG (делеция *WT-1*)
 - 5. Кампомелическая дисплазия (мутация *SOX9*)
 - 6. Мутация *SF1*
 - 7. Дупликация *WNT-4*
 - 8. Мутация DHH
 - 9. Синдром ATRX (мутация XH2)
 - 10. Мутации ARX
 - 11. Синдром тестикулярной регрессии
- Д. Дефекты синтеза, секреции или ответа на АМГ
 - 1. Наличие женских внутренних протоков у нормальных в остальных отношениях мужчин — синдром персистирования мюллеровых протоков
- Е. Химикаты окружающей среды

IV. Неклассифицируемые формы расстройств полового развития
- А. У мужчин
 - 1. Гипоспадия
 - 2. Двойственное строение наружных гениталий у мужчин 46, XY с множественными врожденными аномалиями
- Б. У женщин
 - 1. Отсутствие или аномалии развития влагалища, матки и маточных труб (синдром Рокитанского–Кюстнера) (мутация *WT-4* у одной пациентки)

[1] Модифицировано из *Grumbach M.M., Hughes I.A., Conte F.A.:* Disorders of sex differentiation. In: Larsen P.R. et al. [editors]: Williams Textbook of Endocrinology, 10[th] ed. Saunders, 2002.

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

обладающими полиморфизмом в виде повторений тринуклеотидов CAG. Увеличение продолжительности повторов CAG приводит к снижению трансактивирующей активности лиганд-связывающих рецепторов. Zinn с соавт. обследовали 35 пациентов с синдромом Клайнфельтера и выявили, что единственным генетическим фактором, влияющим на фенотип, была продолжительность повторов CAG в функционально активных андрогеновых рецепторах. Продолжительность дупликации обратно коррелировала с длиной тестостерон-зависимого органа — полового члена. Исследователи не выявили ни влияния, от кого из родителей унаследована X-хромосома (импринтинг), ни доказательств ее асимметричной инактивации. С другой стороны, Zitzmann с соавт. в исследовании 77 пациентов с синдромом Клайнфельтера выявили преимущественную инактивацию короткой аллели CAG и подтвердили обратную связь между дупликацией CAG и чувствительностью к андрогенам.

Наиболее частыми проявлениями синдрома Клайнфельтера являются маленькие атрофичные яички из-за дисгенезии семявыносящих канальцев и сопутствующая азооспермия. Редко при синдроме Клайнфельтера встречается низкорослость, возможно из-за наличия трех генов *SHOX/PHOG*. Взрослые мужчины с кариотипом 47, XXY имеют тенденцию к высокорослости и достигают роста, близкого к 75-й перцентили, особенно из-за диспропорциональной длины ног, появляющейся в препубертатном периоде. Без лечения взрослые мужчины, особенно имеющие сниженные концентрации половых стероидов, находятся в группе высокого риска по развитию остеопороза. Кроме того, у лиц с синдромом Клайнфельтера отмечается повышение частоты встречаемости сахарного диабета легкого течения, аутоиммунных поражений щитовидной железы, раннего кариеса, варикозного расширения вен, застойных дерматитов, цереброваскулярных заболеваний, хронических заболеваний легких и карцином грудных желез. По поводу карциномы грудных желез имеются противоречивые данные. Ученые не выявили случаев заболевания в когорте 696 мужчин с синдромом Клайнфельтера из датского цитогенетического регистра; тем не менее в шведском исследовании 7 из 93 мужчин с раком грудной железы страдали синдромом Клайнфельтера. Продолжительность жизни снижена в среднем на 2,1 года по сравнению с контрольной группой, но смертность от ИБС и рака простаты ниже, чем в популяции.

В допубертатном периоде синдром Клайнфельтера характеризуется малым размером яичек и неопущением их в мошонку, диспропорционально длинными нижними конечностями, поведенческими и личностными нарушениями и снижением среднего вербального IQ. В общей шкале IQ значимых отличий нет. Трудности есть преимущественно в специфических областях, таких как язык и решение задач. Не характерно значительное отставание в развитии, требующее специального обучения. В постпубертатном периоде проявляются гинекомастия и другие признаки андрогенной недостаточности, такие как недостаток оволосения на лице и теле, небольшой пенис, слабое развитие мускулатуры и евнуховидное телосложение.

У пациентов с синдромом Клайнфельтера часто отмечается задержка пубертата и имеется высокий риск развития злокачественных опухолей из герминальных клеток внегонадной локализации, включая ЦНС, средостение, область крестца. Такие опухоли часто секретируют чХГ и вызывают преждевременное половое развитие у пациентов препубертатного возраста. Соответственно, рекомендуется проводить кариотипирование мальчикам с опухолями из герминальных клеток.

Поражение яичек является прогрессирующим и является гонадотропин-зависимым.

После наступления пубертата число гонадных герминальных клеток снижается ускоренными темпами, и происходит блокировка дальнейшего становления сперматогенеза. Яички у взрослых характеризуются распространенным фиброзом и гиалинизацией семявыводящих канальцев, отсутствием или серьезным нарушением сперматогенеза и псевдоаденоматозными скоплениями клеток Лейдига. Хотя гиалинизация канальцев часто бывает распространенной, она может варьировать у разных пациентов и различаться даже в яичках одного и того же пациента. Как правило, присутствует азооспермия; пациенты, у которых была описана фертильность, имели мозаицизм 46, XY/47, XXY. С использованием хирургических методик сперма была обнаружена у 50% «немозаичных» пациентов с синдромом Клайнфельтера. Интрацитоплазменные инъекции спермы, хирургически извлеченной из яичек пациентов с синдромом Клайнфельтера, с частичным положительным эффектом использовались для оплодотворения яйцеклеток. При использовании этих инъекций большинство детей, рожденных от отцов с синдромом Клайнфельтера, имело нормальный кариотип.

Тем не менее отмечалось увеличение случаев анеуплоидии половых хромосом и аутосом. В настоящее время в таких случаях рекомендуется проводить преимплантационный генетический анализ. Возможно (хотя точно не установлено), что эякуляты, полученные в раннем пубертатном периоде, могут содержать небольшое количество жизнеспособной спермы, которую можно криоконсервировать. При более поздних попытках достаточно часто достижение положительного результата (т. е. получение спермы из клеток семявыводящих канальцев) возможно только у пациентов с мозаицизмом 46, XY.

Нерасхождение в первой или второй фазе мейоза гаметогенеза играет важную роль в генезе кариотипа 47, XXY. В 53% случаев это является результатом нерасхождения отцовских хромосом в первой фазе мейоза, в 34% — нерасхождения материнских хромосом в первой фазе мейоза, и в 9% — результат нерасхождения во второй фазе мейоза. Только 3% случаев являются результатом постзиготного митотического нерасхождения хромосом. Ранние исследования подтвердили, что возраст отца является важным этиологическим фактором синдрома Клайнфельтера. Однако Lafranco с соавт. в исследовании с 228 пациентами с синдромом Клайнфельтера не выявили связи заболевания с пожилым возрастом отцов.

Диагностика синдрома Клайнфельтера основана на характерных фенотипических и гормональных нарушениях. Диагноз подтверждается обнаружением X-хроматина в буккальном соскобе и наличием 47, XXY кариотипа клеток крови, кожи или гонад. После периода полового созревания содержание гонадотропинов (особенно ФСГ) повышено. Продукция тестостерона, содержание общего и свободного тестостерона и метаболический клиренс тестостерона и эстрадиола имеют тенденцию к снижению, в то время как концентрация эстрадиола крови в пределах нормы или повышена. При биопсии яичек выявляется характерная картина гиалинизации семявыводящих канальцев, крайне выраженный дефицит сперматогоний и псевдоаденоматозная агрегация клеток Лейдига.

Лечение пациентов с синдромом Клайнфельтера заключается в заместительной терапии андрогенами, особенно у пациентов с задержкой или отсутствием полового развития или у лиц с пониженным для данного возраста и стадии развития содержанием тестостерона. Препараты тестостерона могут повлиять на развитие вторичных половых признаков, предупредить развитие остеопороза, предупредить или способствовать регрессии гинекомастии и улучшить общее самочувствие. При наличии дефицита тестостерона и повышенном содержании гонадотропинов лечение препаратами тестостерона в раннем пубертатном периоде следует начинать с 50 мг масла энантата тестостерона внутримышечно каждые 4 недели, с постепенным увеличением дозы при необходимости до достижения концентрации тестостерона, соответствующей возрасту и стадии развития. После окончания периода роста и созревания, для лечения у взрослых могут использоваться трансдермальные препараты тестостерона (пластырь или гель). На фоне лечения тестостероном возможно уменьшение гинекомастии; если на фоне лечения значимого регресса гинекомастии не происходит, при ее значительной выраженности или психологическом дискомфорте пациента можно применить хирургическое лечение (маммопластика). До сих пор нет исследований по использованию и эффективности ингибиторов ароматазы в лечении гинекомастии при синдроме Клайнфельтера. Ранняя диагностика, наблюдение и лечение улучшают прогноз.

Хроматин-положительные варианты дисгенезии семенных канальцев

А. Варианты синдрома Клайнфельтера

К вариантам синдрома Клайнфельтера относится мозаицизм 46, XY/47, XXY, а также пациенты с несколькими X- и Y-хромосомами. С увеличением числа X-хромосом начинают превалировать задержка умственного развития и другие нарушения, такие как лучелоктевые синостозы.

Б. 46, XX мужчины

Фенотипические мужчины с кариотипом 46, XX были впервые описаны в 1964 г.; частота встречаемости составляет примерно 1:20 000 новорожденных. Обычно такие индивидуумы имеют мужской фенотип, мужскую психологическую идентификацию пола и яички с гистологическим строением, похожим на характерное для пациентов с кариотипом 47, XXY. Менее чем у 10% пациентов встречается гипоспадия или неопределенное строение наружных половых органов. 46, XX мужчины имеют нормальные пропорции тела; их средний рост ниже, чем у 47, XXY или здоровых мужчин, но выше, чем у женщин. Как и у пациентов с 47, XXY, содержание тестостерона снижено или на нижней границы

нормы, содержание гонадотропинов повышено, и сперматогенез нарушен в постпубертатном периоде. Гинекомастия присутствует примерно в одной трети случаев.

Наличие яичек и мужской половой дифференцировки у лиц с 46, XX было большой загадкой. Тем не менее парадокс был прояснен в исследованиях с рекомбинантными ДНК. Как было показано в исследованиях с определением полиморфизма длин фрагментов рестрикции (ПДФР), мужчины с кариотипом 46, XX имели по одной X-хромосоме от каждого из родителей. Около 80% мужчин XX имели специфический для Y-хромосомы сегмент ДНК из дистального отдела короткого плеча Y-хромосомы, транслоцированный на дистальную часть короткого плеча родительской X-хромосомы. Этот транслоцированный участок может быть разной длины, но всегда содержит ген *SRY*, который кодирует фактор формирования яичек, а также псевдоаутосомный участок Y-хромосомы. В 30–40% случаях участок транслокации у мужчин 46, XX содержит *PRKX/PRKY*, недавно определенный ген протеинкиназы, гомологичный для X- и Y-хромосом. Таким образом, у 80% мужчин XX имеется обмен участками X–Y во время мейоза родительских клеток, в результате чего получаются два продукта: X-хромосома с геном *SRY* и Y-хромосома без этого гена (при наличии последней рождаются девочки с XY-дисгенезией гонад). Менее чем у 20% мужчин XX при обследовании не выявлялись участки ДНК, специфичные для Y-хромосомы, включая ген *SRY* и псевдоаутосомные участки Y-хромосомы. У таких XX, Y ДНК-негативных мужчин обычно отмечалась гипоспадия и могли быть родственники с истинным гермафродитизмом.

Тот факт, что существуют XX мужчины с отсутствием специфичных для Y-хромосомы генов, подтверждает, что развитие яичек — и, таким образом, дифференцировка мужского пола — может происходить в отсутствие гена или генов Y-хромосомы. Это может быть результатом:

1) мутации (активации) или дупликации «нижележащего» аутосомного гена, участвующего в дифференцировке мужского пола (т.е. *SOX9*);
2) мутации, делеции или аберрации и инактивации генов X-хромосомы, являющейся супрессором развития яичек;
3) ограниченным мозаицизмом Y-хромосомы (т.е. присутствующей только в гонадах).

Необходимы дальнейшие исследования для выяснения патогенеза дифференцировки мужского пола и дифференцировки у 46, XX мужчин без установленной Y–X-транслокации и без *SRY* гена.

СИНДРОМЫ ДИСГЕНЕЗИИ ГОНАД: СИНДРОМ ТЕРНЕРА И ЕГО ВАРИАНТЫ[1]

Синдром Тернера: 45, X-дисгенезия гонад

Одна из 2000–2500 новорожденных девочек не имеет второй половой хромосомы (как X, так и Y), но имеет структурные реаранжировки X-хромосомы и/или мозаицизм. Пациенты с кариотипом 45, X составляют около 50% от всех пациентов с нарушениями X-хромосомы. Было выявлено, что 99% плодов с 45, X не выживают более 28 недель гестации, а 15% от всех выкидышей, произошедших в первом триместре, имеют кариотип 45, X. В 70–80% случаев присутствующая X-хромосома имеет материнское происхождение.

Отличительными чертами 45, X-дисгенезии гонад являются разнообразные соматические нарушения, половой инфантилизм в постпубертатном периоде из-за дисгенезии гонад и низкорослость. Пациентки с кариотипом 45, X отличаются и в детском возрасте, обычно за счет лимфатического отека конечностей и характерной кожной складки на шее. В старшем возрасте пациентки обычно узнаваемы по лицу с микрогнатией, эпикантом, выступающими и низко посаженными ушами, рыбоподобным ртом и птозом различной степени выраженности. Грудная клетка воронкообразная, шея короткая, широкая и с крыловидными складками (40% пациенток). К дополнительным нарушениям, ассоциированным с синдромом Тернера, относятся почечная патология (30%), пигментные невусы, вальгусная деформация локтей, врожденный вывих бедра, тенденция к образованию келоидных рубцов, отечность тыла кистей и стоп, укорочение четвертых метакарпальных и метатарзальных костей, деформация Маделунга (хронический подвывих кисти), сколиоз, рецидивирующий отит, который может привести к потере слуха. Нейросенсорная тугоухость развивается с возрастом и обнаруживается у 61% женщин с синдромом Тернера старше 35 лет. Всем пациенткам следует проводить регулярные скрининговые аудио-обследования.

У пациенток с синдромом Тернера отмечается увеличение частоты развития пороков сердечно-

[1] В отечественной литературе применяется термин «синдром Шерешевского–Тернера». — *Прим. ред.*

сосудистой системы. В различных исследованиях частота встречаемости двустворчатого аортального клапана, выявленного при эхокардиографии, составляет от 9 до 34%. Наличие двустворчатого аортального клапана приводит к росту риска развития подострого бактериального эндокардита и с возрастом приводит к стенозу и/или недостаточности аортального клапана. При скрининговых исследованиях у 10% пациентов выявляется коарктация аорты, которая часто сочетается с крыловидными складками на шее. Дилатация аорты является важным фактором риска развития аневризмы и смерти из-за разрыва аорты. Таким образом, всем пациенткам с синдромом Тернера после установления диагноза следует проводить детальное кардиологическое обследование, а в дальнейшем — периодические эхокардиографические или МРТ-исследования для исключения изменений и/или динамического наблюдения за диаметром аорты и состоянием сердечно-сосудистой системы.

Для всех пациенток обязательными исследованиями являются рутинная внутривенная урография или почечная сонография для исключения хирургически корректируемых пороков развития почек. Наиболее частыми вариантами аномалии почек являются «подковообразные» почки, удвоение почечных лоханок и мочеточников, вторичный гидронефроз из-за лоханочно-мочеточниковой обструкции. Были описаны отсутствие почки или полная почечная эктопия. Внутренние протоки, как и наружные половые органы, у таких пациентов обычно развиты по женскому типу, за исключением редких случаев пациентов с кариотипом 45, X, в котором обнаруживаются Y-аутосомные или Y–X-хромосомные транслокации.

Низкорослость является постоянным признаком синдрома дисгенезии гонад. Средний рост пациентов с кариотипом 45, X составляет 143 см, колеблется в пределах 133–153 см. Обнаруживаемая у пациентов с синдромом дисгенезии гонад низкорослость не обусловлена дефицитом гормона роста или ИРФ-1, половых стероидов или тиреоидных гормонов. Она связана в какой-то степени с гаплоидной недостаточностью генов *PHOG/SHOX* в псевдоаутосомных участках X- и Y-хромосом (см. выше). Назначение высоких доз рекомбинантного человеческого ГР оказывает выраженный эффект и стимулирует рост.

Дисгенезия гонад является еще одним признаком пациенток с кариотипом 45, X. Обычно гонады представляют собой тяжи и содержат только фиброзную строму, расположенную по спирали. Продольные исследования как базального содержания, так и стимулированной гонадотропин-рилизинг гормоном секреции гонадотропинов у пациентов с дисгенезией гонад показали ослабление отрицательной обратной связи системы гипоталамус–гипофиз у детей и подростков с данным заболеванием (рис. 15.12). Таким образом, определяемые в плазме крови и в моче концентрации гонадотропинов, особенно ФСГ, повышены в раннем детстве и после 9–10-летнего возраста.

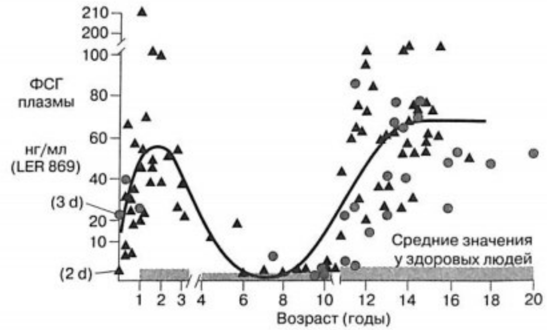


Рис. 15.12. Двухфазные изменения базального содержания фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) [нг/мл — LER 869] в плазме у пациентов с кариотипом 45, X (сплошные треугольники) и пациентов со структурными аномалиями X-хромосомы и мозаицизмом (сплошные кружочки). Интересно, что у пациентов с дисгенезией гонад в возрасте до четырех лет и после 10 лет базальные концентрации ФСГ в плазме соответствуют значениям, характерным для кастрации. (Перепечатано с разрешения из *Grumbach M.M., Hughes I.A., Conte F.A.*: Disorders of sex differentiation. In: Larsen P.R. et al. [editors]: Williams Textbook of Endocrinology, 10[th] ed. Saunders, 2002.)

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

Из-за снижения функции яичников пубертат не наступает самостоятельно, поэтому половой инфантилизм является отличительным признаком этого синдрома. Редко у пациенток с кариотипом 45, X наступает самопроизвольное половое созревание, менархе и беременность.

Другие разнообразные нарушения, ассоциированные с этим синдромом, включают ожирение, неостеопорозные переломы в детском возрасте и остеопорозные переломы во взрослом возрасте, сахарный диабет 2-го типа[1], тиреоидит Хашимото, ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника, интестинальные телеангиэктазии и кровотечения, гипертензию, колит, ИБС, инсульт и нервную анорексию. Более чем у 50% взрослых пациентов отмечаются повышение активности ферментов печени: подъем трансаминаз, щелочной фосфатазы и ГГТ. Большинство пациентов с синдромом Тернера имеет нормальное умственное развитие, примерно у 10% отмечается значимое отставание в развитии. Тем не менее у 70% пациенток наблюдаются трудности в обучении, такие как пространственные нарушения, сложности в решении невербальных проблем, невнимательность. Необходимы раннее выявление и коррекция, равно как и психологическая помощь.

Пройти кариотипирование следует фенотипическим женщинам со следующими признаками:

1) низкий рост (> 2,5 стандартных отклонений [SD] от средних значений) с или без соматической патологии, связанной с синдромом дисгенезии гонад;
2) задержка наступления пубертата при увеличении концентрации ФСГ в крови.

Лечение должно быть направлено на максимальное увеличение роста и индукцию развития вторичных половых признаков, а также наступления менархе в соответствии с возрастными нормами. По результатам клинических исследований, было установлено, что в результате лечения рекомбинантным ГР (0,375 мг/кг/нед. в расчете на 7 ежедневных доз) с или без оксандролона (0,0625 мг/кг/сут в течение месяца) отмечается увеличение роста в среднем на 8–10 см через 3–7 недель терапии. Раннее начало лечения ГР (как только диагностировано отставание в росте) дает возможность более длительно проводить лечение и получить бóльшую прибавку роста, что позволяет начинать заместительную терапию эстрогенами в возрасте, соответствующем пубертату. До начала терапии ГР, учитывая ее стоимость, следует провести детальный анализ преимуществ и побочных эффектов лечения, и обсудить их с родителями и ребенком. Carel с соавт. не обнаружили влияния величины роста на различные параметры качества жизни у пациенток с синдромом Тернера, получавших терапию ГР. Синергистического влияния на рост при использовании комбинированной терапии эстрогенами и ГР не отмечено. Тем не менее в последних исследованиях пациентки, получавшие для индуцирования наступления пубертата эстрогены накожно, имели рост выше на 2,1 см по сравнению с теми, кто получал эстрогены перорально. Эти исследования подтвердили, что, как и у взрослых женщин, пероральный прием препаратов эстрогенов снижает содержание ИРФ-1 и угнетает его метаболические эффекты. У пациенток, получавших ГР и достигших нормальных величин роста, и у пациенток с доказанной дисгенезией гонад, отказавшихся от терапии ГР, заместительная терапия эстрогенами обычно начинается после 12–13-летнего возраста.

Для стимуляции развития вторичных половых признаков у девочек с гипогонадизмом все чаще и чаще применяется накожное введение эстрогенов с помощью пластыря или геля, при котором нет прохождения «первичного барьера» через печень. Alkarberg-Lindgren и соавт. обследовали 15 пациенток, применявших пластырь с эстрадиолом в ночное время в течение 12 часов для симуляции суточных ритмов секреции эстрадиола в раннем пубертатном периоде. Разрезая пластырь с 25 мкг эстрадиола на кусочки, содержащие различные дозы препарата, и измеряя сывороточный уровень эстрадиола, авторы заключили, что 0,08–0,12 мкг/кг массы тела — приемлемая начальная доза эстрадиола при трансдермальном применении. Они также рекомендовали целевые уровни эстрадиола в утренние часы, на которые следует ориентироваться для достижения удовлетворительного уровня развития по Tanner. Начальная доза применяется в течение 9 месяцев, затем дозу увеличивают. Цель терапии — достижение среднепубертатного содержания эстрадиола в течение 15 месяцев. Прогестины добавляют к терапии эстрадиолом через 2 года после начала лечения эстрадиолом. Данных о влиянии применения эстрогенового пластыря на размер матки и минеральную плотность костей нет.

[1] Строго говоря, сахарный диабет при синдроме Шерешевского–Тернера относится к категории «другие типы сахарного диабета». — *Прим. переводчика.*

Конъюгированные эстрогены (0,3 мг или меньше) или этинилэстрадиол (3–5 мкг) могут применяться перорально 21 день каждого календарного месяца. Затем доза эстрогенов постепенно повышается в течение последующих нескольких лет до 1,25 мг конъюгированных эстрогенов или 10 мкг этинилэстрадиола ежедневно в течение 21 дня месяца. Минимальная доза эстрогенов, которая необходима для лечения, должна быть достаточной для инициации и поддержания роста матки, развития вторичных половых признаков, менархе, а также предупреждения развития остеопороза. После первого года терапии эстрогенами добавляется 5 мг медроксипрогестерона ацетата или похожий прогестин, прием осуществляют с 10-го по 21-й день месяца для наступления физиологической менструации и снижения риска развития карциномы эндометрия, ассоциированного с приемом чистых эстрогенов. Недавно был опубликован алгоритм ведения взрослых пациенток с синдромом Тернера (см. Gravholt et al; Conway). При первичном приеме следует провести: (1) детальное физикальное обследование, включая измерение роста, веса и АД; (2) общий анализ крови, определение уровня креатинина, активности ренина, уровня Т4 и ТТГ, активности печеночных ферментов, содержания антител (патология щитовидной железы и толстой кишки, IgA тканевой трансглутаминазы), липидного профиля, HgA1C, уровня глюкозы и инсулина; (3) DEXA или QTC для оценки костной плотности, эхокардиографию или МРТ (если исследование не было сделано в течение 3 предшествующих лет), аудиограмму и УЗИ органов малого таза для оценки размеров матки и придатков; и, с учетом заболеваемости, фертильности, психического здоровья и медицинского страхования, выделить группы, которым необходимо продолжение эстрогенной заместительной гормональной терапии. При последующих ежегодных визитах следует брать цитологический мазок со слизистой шейки матки и оценивать функцию печени, уровни Т4, ТТГ, липидов, креатинина, HgA1C и ФСГ. С интервалом 3–5 лет проводится DEXA/QTC, аудиограмма и эхокардиограмма/МРТ для оценки диаметра аорты.

Важно, чтобы врач обсудил диагноз и прогноз с родителями и пациенткой. Информацию необходимо преподносить в соответствии с возрастом пациентки. Возможности восстановления фертильности следует обсуждать в соответствующем возрасте в зависимости от интеллектуального и социального статуса пациентки. Пациентка должна быть уверена в своих сексуальных возможностях и владеть информацией о возможности восстановления фертильности с использованием донорской яйцеклетки и оплодотворения in vitro. После цикла терапии успех имплантации донорской яйцеклетки составляет до 40%; однако лишь 50% беременностей завершаются рождением живого ребенка из-за большого количества выкидышей. Основным противопоказанием является повышенный риск расслоения аорты во время беременности. Все женщины с синдромом Тернера, желающие забеременеть, должны пройти детальное кардиологическое обследование до подсадки донорской яйцеклетки, а при наступлении беременности следует постоянно следить за состоянием сердечно-сосудистой системы. У пациенток 45, X с синдромом Тернера самостоятельное наступление беременности происходит чрезвычайно редко; и при наступлении беременности высок риск невынашивания, а также X-хромосомной патологии у плода, аналогично риску у лиц с X-хромосомным мозаицизмом или структурными нарушениями. Последние исследования выявили увеличение смертности и сопутствующее снижение продолжительности жизни из-за патологии коронарных артерий, врожденных пороков сердца, метаболических и эндокринных нарушений. Многие сопутствующие заболевания, обусловливающие снижение продолжительности жизни, можно выявить при детальном медицинском обследовании и провести консервативную терапию или хирургическую коррекцию. Обычная практика назначения эстрогенов 3 недели из 4 была подвергнута критики из-за отсутствия эстрогенов в течение ¼ года. Было высказано предположение, что такой режим приема является фактором недостаточного развития матки у женщин с синдромом Тернера. Тем не менее в других исследованиях эта точка зрения не подтвердилась, в одном исследовании было выдвинуто предположение, что матка достигает нормальных размеров в основном при 45, X/46, XX мозаицизме.

X-хроматин-положительные варианты синдрома дисгенезии гонад

Характерные соматические клинические проявления, равно как и особенности состояния гонад, могут отмечаться у пациентов с аномалиями структуры X-хромосомы (делеции или добавления) и мозаицизмом половой хромосомы на фоне набора 45, X (табл. 15.4). Факты свидетельствуют, что гены как длинного, так и короткого плеч X-хромосомы

Таблица 15.4. Соотношение структурных аномалий X- или Y-хромосом с клиническими проявлениями синдрома дисгенезии гонад[1]

Тип аномалии половой хромосомы	Кариотип	Фенотип	Половой инфантилизм	Низкий рост	Соматические признаки синдрома Тернера
Потеря X или Y	45, X	Женский	+	+	+
Делеция короткого плеча X[2]	46, XXqi	Женский	+ (иногда ±)	+	+
	46, XXp-	Женский	+, ± или –	+	+ (–)
Делеция длинного плеча X[2]	46, XXq-	Женский	+	–	–
Делеция обоих концов X[3]	46, XXr	Женский	– или +	+	+ или (±)
Делеция короткого плеча Y	46, XYp-	Женский	+	+	+

[1] Перепечатано с разрешения из Grumbach M.M., Conte F. A. Disorders of sex differentiation. 2003.

[2] В случаях Xp- и Xq- содержание и место сегмента, подвергшегося делеции, может варьировать: Xqi — изохромосома длинного плеча X; Xp- — делеция короткого плеча хромосомы X; Xq- — делеция длинного плеча хромосомы X; Xr — кольцевая хромосома, образовавшаяся из X.

[3] Пациенты с малыми кольцевыми X-хромосомами могут иметь отставание умственного развития и соматические аномалии, обычно не характерные для фенотипа синдрома Тернера, что связано с отсутствием инактивации генов на кольцевой X-хромосоме.

определяют половую дифференцировку, тогда как гены короткого плеча X-хромосомы преимущественно предупреждают развитие низкорослости и соматических нарушений, наблюдаемых у пациентов 45, X (см. рис. 15.5). Обычно у пациентов с 45, X/46, XX мозаицизмом имеется нормальный (а не характерный для 45, X) фенотип и даже может отмечаться нормальное половое развитие и фертильность. У пациентов с дупликацией длинного плеча X-хромосомы и делецией короткого плеча — с так называемой Xq-изохромосомой — отмечается увеличение частоты развития аутоиммунного тиреодита, сахарного диабета 2-го типа и воспалительных заболеваний кишечника по сравнению с пациентами 45, X. У пациентов с кариотипом 46, Xr (X) может быть отставание в умственном развитии и пороки развития, не всегда связанные с синдромом Тернера. Эти нарушения связаны с недостатком инактивации малого кольца X-хромосомы и, следовательно, функциональной дисомией генов кольцевой и нормальной X-хромосом.

X-хроматин-негативные варианты синдрома дисгенезии гонад

У таких пациентов обычно отмечается мозаицизм 45, X и Y-несущих клеток — 45, X/46, XY; 45, X/47, XXY; 45, X/46, XY/47XXY — или возможны структурные аномалии Y-хромосомы. Пациенты варьируют от фенотипических женщин с симптомами синдрома Тернера до пациентов с неопределенными или полностью вирилизованными гениталиями с несколькими стигмами синдрома Тернера. Варианты дифференцировки гонад колеблются от билатеральных тяжей до билатеральных диспластичных яичек, похожих на «нормальные»; также возможно асимметричное развитие (т.е. тяж с одной стороны и диспластичное яичко или, редко, нормальное яичко с другой стороны), иногда называемое **смешанной дисгенезией гонад**. Развитие наружных гениталий и внутренних протоков коррелирует со степенью дифференцировки яичек и, предположительно, со способностью яичек плода к секреции антимюллерового гормона и тестостерона.

Риск опухолей половых органов существенно увеличивается у пациентов с мозаицизмом 45, X/46, XY и билатеральными тяжами; соответственно, при этом синдроме показано профилактическое удаление гонадных тяжей или диспластичных неопустившихся яичек. При неоплазии гонад, из которых чаще встречаются гонадобластомы, во время или после пубертата у таких пациентов обычно наблюдается развитие грудных желез. Для скрининга новообразований может применяться сонография, КТ или МРТ органов малого таза. Гонадобластомы кальцифицируются, и поэтому визуализируются даже при обычной рентгенографии брюшной полости.

Диагностика мозаицизма 45, X/46, XY основывается на обнаружении клеток 45, X и 46, XY в крови, коже или гонадах. При некоторых вариантах мозаицизма сигнальная хромосома обнаруживается как цитогенетически не различимая — X или Y. В таких случаях используют флуоресцентную гибридизацию in situ (FISH) или молекулярный анализ с X- и Y-специфичными зондами для определения происхождения сигнальной хромосомы, так как гонадобластомы встречаются у пациентов с отсутствующей Y-хромосомы — даже при делеции гена *SRY*. Решение относительно пола должно основываться на возрасте, в котором был поставлен диагноз, и возможности нормального функционирования наружных половых органов. Большинство пациентов с мозаицизмом 45, X/46, XY, диагностированным при амниоцентезе, имеют нормальные мужские гениталии и яички с нормальным гистологическим строением. Гениталии неопределенного строения описаны у пациентов с ошибочно диагностированным мозаицизмом 45, X/46, XY. Мы наблюдали низкорослого 30-летнего мужчину с установленным 45, X/46, XY мозаицизмом, имевшего нормальные мужские половые органы и фертильность.

У фенотипических женщин с мозаицизмом 45, X/46, XY, с предопределенным женским полом, дисгенетичные гонады должны быть удалены из-за риска малигнизации. Применение эстрогеновой терапии начинают с пубертата, как и у пациентов с кариотипом 45, X (см. выше). У детей с таким кариотипом и предопределенным мужским полом все ткани половых органов, за исключением функционально и гистологически нормальных и находящихся в мошонке, должны быть удалены. При гипоспадии проводится ее коррекция. В пубертатном периоде, в зависимости от сохранности функции гонад, показано начало заместительной терапии андрогенами в дозах, аналогичных прописываемым пациентам с неполной формой XY-дисгенезии гонад. Пациентам с яичками, опушенными в мошонку, показано клиническое обследование и УЗИ. Биопсия гонад показана в постпубертатном периоде для выявления возможной карциномы in situ, предракового состояния (см. выше). Если выявлено заболевание, показана лучевая терапия в низких дозах или гонадэктомия после извлечения спермы.

В подростковом возрасте проводится биопсия гонад детям с мозаицизмом 45, X/46, XY, имеющим нормальные гениталии и сохранные яички по данным исследования АМГ, ингибинов А и В, содержания гонадотропинов и МРТ органов малого таза. Если при биопсии и УЗИ не выявляется карцинома in situ, следующую биопсию рекомендуется проводить в 20-летнем возрасте. Вопрос о риске озлокачествления тканей гонад у мужчин с мозаицизмом 45, X/46, XY, имеющих нормальные мужские половые органы и гистологически и функционально нормальные яички, опустившиеся в мошонку, все еще остается открытым, хотя мы предполагаем, что он не выше, чем у мужчин с кариотипом 46, XY.

Дисгенетические 46, XX и 46, XY НПР (46, XX и 46, XY дисгенезия гонад)

Термин дисгенезии XX и XY применяется у пациентов с кариотипом 46, XX и 46, XY, имеющих билатеральные гонадные тяжи, женский фенотип и не имеющих соматических признаков синдрома Тернера. В возрасте периода пубертата у таких пациенток отмечается половой инфантилизм, посткастрационные концентрации гонадотропинов в крови и в моче, нормальный или высокий рост, евнухоидные пропорции тела.

Дисгенетические 46, XX НПР (46, XX дисгенезия гонад)

Дифференцировка яичников, как и яичек, зависит от ряда аутосомных генов, включая *WT1*, *SF-1*, *DMRT1*, *WNT4*, *FOXL2*, и фоллистатина для нормального органогенеза. К тому же, в отличие от яичек, для нормального развития и функционирования яичники нуждаются в наличии стволовых клеток. Таким образом, к XX-дисгенезии гонад могут привести мутации в генах аутосом и X-хромосомы, происходящие, к примеру, при дифференцировке и развитии стволовых клеток, миграции в закладку гонад и мейозе в ооцитах. Распространение CAG повторяющегося участка на непостоянном X-локусе может вызвать повышенное истощение ооцита. Гаплоидная недостаточность *FOXL2* — гена, расположенного на хромосоме 3q23 — является причиной аутосомно доминантного блефарофимоз-птозэпикант инверсивного синдрома (БПЭС типа 1) и XX-дисгенезии гонад. Был описан женский фенотип с мутациями в *FOXL2*, но без БПЭС.

Согласно полученным в Финляндии данным, семейные и спорадические случаи XX-дисгенезии гонад, встречаются с частотой 1:8300 женщин. Анализ генеалогического древа пациентов с семейными случаями заболевания позволил выявить аутосомно-рецессивный путь наследования. При анализе семейных случаев заболевания в Финляндии был выявлен участок хромосомы 2p, ответственный за развитие XX-дисгенезии гонад у женщин; это ген, кодирующий рецептор ФСГ, локализованный на хромосоме 2p. У пациентов с XX-дисгенезией гонад была выявлена мутация 7-го экзона этого гена. Мутация обнаруживалась во внеклеточном лиганд-связывающем домене рецептора ФСГ, за счет чего

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

снижалась связывающая способность и, соответственно, передача сигналов рецептором. В период полового созревания это приводит к различным нарушениям функций яичников, вплоть до «стрековых гонад» с гипергонадотропным гипогонадизмом у некоторых девушек. В ряде исследований Западной Европы и США у женщин с 46, XX дисгенезией гонад не выявлялись мутации гена рецептора ФСГ, что подтверждает редкую встречаемость данной мутации как причины XX-дисгенезии гонад вне Финляндии. Гомозиготные мужчины с такой мутацией фенотипически здоровы, однако сперматогенез может быть как нормальным, так и полностью отсутствовать.

Исследования семейных когорт подтвердили гетерогенность патогенеза данного синдрома. Описаны сиблинги — оба с агенезией гонад, но один с кариотипом 46, XX, а другой с кариотипом 46, XY; это подтверждает участие аутосомных генов в формировании заболевания. Скорее всего, у этих пациентов не было дефекта рецептора ФСГ, если учесть развитие нормального мужского фенотипа XY при мутации такого типа; возможно, мутация была в аутосомно-рецессивном гене, участвующем в детерминации гонад. В одной семье у 4 женщин была выявлена наследственная интерстициальная делеция длинного плеча X-хромосомы, включавшей участок q21–q27 (см. рис. 15.5). Этот участок предположительно содержит ген или гены, регулирующие развитие и функционирование яичников. В трех семьях была отмечена ассоциация XX-дисгенезии гонад с нейросенсорной тугоухостью. В некоторых пораженных группах сиблингов отмечался широкий спектр клинических проявлений: от нормального развития молочных желез и наступления менархе до вторичной аменореи, что отражало разнообразные степени нарушения овариальной функции.

Диагноз 46, XX дисгенезии гонад должен быть исключен у фенотипических женщин с половым инфантилизмом и нормальными мюллеровскими структурами, без соматических стигм синдрома дисгенезии гонад (синдрома Тернера). При кариотипировании выявляются только 46, XX клетки. Как и при синдроме Тернера, концентрации гонадотропинов повышены, а эстрогенов — снижены, при этом на УЗИ или МРТ выявляются гонадные тяжи или недоразвитые яичники. Лечение заключается в применении заместительной эстрогено-прогестероновой терапии в циклическом режиме, как было описано выше для пациентов с синдромом Тернера.

Спорадические случаи XX-дисгенезии гонад, аналогично семейным формам, могут быть представлены гетерогенной с патогенетической точки зрения группой пациентов. XX-дисгенезию гонад следует дифференцировать от овариальной недостаточности вследствие: лучевой или химиотерапии при лечении злокачественных опухолей у детей, перенесенных инфекций (таких как эпидемический паротит), циркулирующих антител к рецепторам гонадотропинов, биологически неактивного ФСГ, нечувствительности яичников к гонадотропинам, галактоземии, а также нарушений синтеза стероидов (эстрогенов) — например, недостаточность ароматазы. В последнем случае при проведении УЗИ или МРТ выявляются поликистозные яичники.

Дисгенетические 46, XY НПР (46, XY дисгенезия гонад)

46, XY дисгенезия гонад возникает как спорадически, так и в рамках семейных случаев. Пациенты с полной формой этого синдрома характеризуются женскими наружными половыми органами, нормальным или высоким ростом, билатеральными стрек-гонадами, наличием производных мюллеровых протоков, половым инфантилизмом, евнухоидной внешностью и кариотипом 46, XY. Достаточно часто встречается гипертрофия клитора и, как в семейных, так и в спорадических случаях, возможны варианты проявлений от полной картины синдрома до двойственного развития наружных половых органов. Фенотипически картина полного и неполного синдрома XY-дисгенезии гонад зависит от степени дифференцировки ткани яичек, возможностей функционирования яичек плода, секреции тестостерона и антимюллерового гормона. В раннем детском возрасте и в период полового созревания концентрации гонадотропинов значительно повышены.

При анализе спорадических и семейных случаев 46, XY дисгенезии гонад было обнаружено, что у 15–20% пациентов имеются мутации в HMG участке гена *SRY*, участвующего в связывании или изгибании ДНК с помощью белка SRY, или мутации внутриядерных сигнальных молекул — калмодулина или считывающего домена гена *SRY*. У большинства пациентов с выявленными мутациями отмечался «полный» синдром дисгенезии гонад. У пациентов с грубой делецией короткого плеча Y-хромосомы, помимо дисгенезии гонад, могут присутствовать стигмы синдрома Тернера. Мутации в HMG участке гена *SRY* встречаются у здоровых 46, XY отцов «дочерей» с 46, XY дисгенезией гонад.

Такие семейные когорты предполагают, что мутации и изменчивость генов могут повредить либо уровень, либо время начала экспрессии *SRY*, что определяет соответственно либо нормальную, либо нарушенную дифференцировку яичек. У лиц без выявленных нарушений гена *SRY* причинами заболевания могут быть мутации вне HMG участка гена *SRY*, а также в X-сцепленных или аутосомных генах, ответственных за окончательную дифференцировку и функционирование яичек.

Более чем у 20 пациентов с 46, XY дисгенезией гонад была выявлена дупликация Xp21.2 → p22.11 участка X-хромосомы. В этом участке находится ген *DAX1*. Делеция или мутация *DAX1* у мужчин вызывает гипоплазию надпочечников и гипогонадотропный гипогонадизм. Тот факт, что мужчины с гипоплазией надпочечников и гипогонадотропным гипогонадизмом имеют нормальную половую дифференцировку подтверждает, что *DAX1* не является необходимым для половой дифференцировки человека, но тем не менее влияет на дифференцировку яичек (см. выше).

В литературе описаны женщины с надпочечниковой недостаточностью, у которых отсутствуют гонады и мюллеровские структуры на фоне кариотипа 46, XY и гетеро- и гомозиготных мутаций в SF-1. В последнее время был существенно расширен фенотипический спектр мутаций SF-1, и в него вошли пациенты с дисгенезией гонад и с кариотипом 46, XY с нормальной функцией надпочечников. В одном из исследований было установлено, что трое из 6 пациентов с кариотипом 46, XY с полной дисгенезией гонад имели гомозиготные мутации в гене *DHH*. В исследованиях на лабораторных животных было подтверждено, что в тестикулах зародышей мышей *Dhh* экспрессируется сразу после *Sry*, регулируя формирование семенных канатиков и дифференцировку клеток Лейдига.

Из-за мутации одной аллели *SRY*-связанных генов *SOX9* на 17-й хромосоме возникает XY-дисгенезия гонад, ассоциированная с кампомелической дисплазией. К тому же XY-дисгенезия гонад может быть связана с 9p- (DMRT1) и 10q- делециями, а также с дупликацией 1p31–35 (WNT4). Причиной XY-дисгенезии гонад в сочетании с аномалиями развития почек (т.е. синдрома Дениса–Драша, Фрейзера и WAGR-синдрома) являются мутации и делеции в гене-репрессоре опухоли Вильмса *WT1*.

Лечение фенотипических женщин с 46, XY дисгенезией гонад включает профилактическую гонадэктомию после установления диагноза и заместительную эстрогенную терапию в пубертатном периоде. При неполной форме XY-дисгенезии гонад в детском возрасте рекомендуется установление мужского пола и лечение заместительной терапией тестостероном для увеличения размеров полового члена. Необходимо рассматривать вопрос о профилактической гонадэктомии, так как фертильность не сохранена (гонадотропины всегда, без исключения, повышены, концентрации АМГ и ингибина В низкие или неопределяемые), к тому же имеется повышенный риск злокачественной трансформации недоразвитых гонад. При сохранении гонад следует проводить их биопсию в пре- и постпубертатном возрасте для выявления начальных злокачественных образований (карцинома in situ). При ее выявлении после извлечения спермы показана гонадэктомия или местная лучевая терапия низкими дозами. У пациентов с мужской идентификацией пола рекомендуется проведение протезирования яичек во время гонадэктомии и поддерживающей терапии андрогенами в пубертатном периоде. Применяют масляную форму тестостерона энантата (или другого пролонгированного эфира тестостерона), начиная с 50 мг внутримышечно каждые 4 недели, после достижения костного возраста 14,5 лет постепенно увеличивают дозу до полной заместительной — 200 мг внутримышечно каждые 2 недели.

ИНДИВИДУУМЫ С ЯИЧНИКАМИ И ЯИЧКАМИ (ИСТИННЫЙ ГЕРМАФРОДИТИЗМ)

У таких пациентов ткани яичников и яичек присутствуют в одной или более гонадах. Дифференцировка наружных и внутренних гениталий сильно варьирует. Наружные гениталии могут иметь внешний вид мужских или женских половых органов, но в большинстве случаев имеют неопределенный вид. Часто встречаются крипторхизм и гипоспадия. Если присутствуют яички или гермафродитные половые железы, у трети пациентов они расположены в губно-мошоночной складке, у трети пациентов — в паховом канале, а у оставшихся — в брюшной полости. Обычно имеется матка, хотя она может быть гипоплазированной или двурогой. Дифференцировка половых протоков обычно соответствует ипсилатеральным гонадам. Наиболее часто встречаются у таких пациентов гермафродитные половые железы (60%), реже яичники, и совсем редко — яички. В пубертатном периоде у пациентов без лечения обычно происходит развитие молочных желез, и в 50% случаев наступает менархе. Хотя

яичники или овариальная часть в гермафродитных железах могут нормально функционировать, яички или тестикулярная часть в гермафродитных железах почти всегда недоразвиты.

Кариотип 46, XX имеют 60% пациентов, 46, XY — 20% и около 20% имеют хромосомный мозаицизм или 46, XX/46, XY химеризм. Пациенты с кариотипом 46, XX генетически гетерогенны. Лишь небольшое количество, включая семейные случаи 46, XX мужчин, *SRY*-положительны. В других случаях патогенез заболевания объясняется транслокациями Y–X и Y-аутосома, скрытым мозаицизмом половых хромосом или химеризмом. Большинство индивидуумов 46, XX, имеющих ткани и яичников, и яичек, является *SRY*-негативными. Было описано небольшое число семей, в которых присутствовали и 46, XX *SRY*-негативные мужчины, и 46, XX *SRY*-позитивные. Дальнейшие наблюдения подтвердили сходство патогенеза генетических нарушений у этих пациентов. Вероятные механизмы, объясняющие наличие *SRY*-негативных пациентов, включают: (1) мутации в нижнем отделе аутосомного гена или изменения гена, отвечающего за развитие яичек; (2) мутации, делеции или нарушения инактивации X-сцепленных участков, участвующих в подавлении дифференцировки яичек; (3) ограниченный химеризм или мозаицизм, встречающийся исключительно в клетках гонад. В исследованиях 8 половых желез с компонентами яичка и яичника от 46, XX пациентов было выявлено низкое содержание генов *SRY*. При иммуногистохимическом анализе протеин SRY обнаруживался преимущественно в клетках Сертоли и стволовых клетках. Эти данные подтверждают, что ограниченный тестикулярный мозаицизм является одной из возможных причин развития гермафродитных желез.

Истинный гермафродитизм необходимо исключать у всех пациентов с неопределенным строением гениталий. Подтверждением диагноза является кариотип 46, XX/46, XY или обнаружение в паховой области или губно-мошоночной складке билобулярных гонад, похожих на овотестис. У пациентов младше 6-месячного возраста базальное содержание тестостерона повышено до 40 нг/дл, и оно повышается после стимуляции хорионическим гонадотропином. Повышение концентрации эстрадиола в ответ на стимуляцию человеческим менопаузальным гонадотропином или рекомбинантным человеческим ФСГ является достоверным тестом для выявления наличия ткани яичников. Этот тест в сочетании с чХГ-стимулированным повышением содержания тестостерона, а также определение концентраций ингибина В и АМГ позволяют провести дифференциальную диагностику детей с компонентами тканей яичка и яичника и с другими нарушениями половой дифференцировки.

Если другие формы 46, XY и 46, XX дисгенезии гонад были исключены, для подтверждения диагноза проводится лапаротомия с гистологическим исследованием тканей яичек и яичников. Тактика ведения пациентов зависит как от возраста, в котором был установлен диагноз, так и от функциональной способности гонад, степени дифференцировки полового протока и развития наружных половых органов. Обычно 46, XX пациентов определяют в женском поле, исключения возможны только для пациентов с выраженной вирилизацией и отсутствием матки. У пациентов, имеющих яичники с одной стороны или гермафродитные железы с явно различимыми границами (билобулярные), порой возможно сохранение ткани яичников и полное удаление тестикулярной ткани. У таких пациентов может быть сохранена фертильность.

Гонадные опухоли в дисгенетичных гонадах

У пациентов с 47, XXY синдромом Клайнфельтера и 45, X дисгенезией гонад опухоли гонад встречаются редко. Тем не менее у пациентов с определенными вариантами дисгенезии гонад частота встречаемости таких новообразований существенно увеличивается. Заболеваемость увеличивается при 45, X/46, XY мозаицизме у пациентов с женскими или неопределенными гениталиями, у пациентов со структурными нарушениями в Y-хромосоме, а также у пациентов с XY дисгенезией гонад с женским фенотипом или двойственными гениталиями (т. е. с синдромом Фрейзера, Дениса–Драша). Наиболее часто встречаются гонадобластомы, герминомы, семиномы и тератомы. Профилактическая гонадэктомия вне зависимости от кариотипа рекомендуется пациентам с синдромом Тернера с признаками вирилизации. Значимость определения скрытого мозаицизма ДНК Y-хромосомы методом ПЦР у пациентов с X0 синдромом Тернера для оценки риска новообразований гонад не однозначна. Датские исследования показали, что частота возникновения гонадобластом у пациентов с синдромом Тернера без цитогенетически обнаруженной Y-хромосомы невелика. Таким образом, рутинное обследование всех 45, X0 пациентов с синдромом Тернера с использованием методов полимеразной цепной реакции не показано. Гонадобластомы описаны у пациентов с аберрантной Y-хромосомой, не содержащей ген *SRY*. Таким образом, кажется целесообразным проведение скрининга с помощью метода FISH для обнаружения ДНК Y-хромосомы в крови пациентов с различными вариантами синдрома Тернера. Пациентам, воспитывающимся в мужском поле, сохраняют яички только при их нормальных гистологической структуре и функциональной активности, а также при расположении их в мошонке. Тот факт, что яички пальпируются в мошонке, не исключает их злокачественного перерождения и опухолевой диссеминации, так как семинома имеет тенденцию к метастазированию на ранних стадиях, до заметного роста опухоли.

Злокачественные опухоли яичек из стволовых клеток, в том числе семиномы, эмбриональные карциномы, тератомы и опухоли из желточного мешка, видимо, развиваются из карциномы in situ. Скорее всего эти клетки развиваются в матке из зародышевых гоноцитов и со временем в дисгенетичном окружении видоизменяются в злокачественные тестикулярные клетки. Согласно данным Cools и соавт., у пациентов с полной андрогенной недостаточностью частота образования карцином in situ и семиномы низкая, но значимо выше у пациентов с частичной андрогенной недостаточностью и внутрибрюшным расположением гонад. Cools и соавт. предположили, что новообразования из недифференцированных стволовых клеток отличаются от незрелых стволовых клеток нарушенной экспрессией *Oct¾* и *TSPY* — двух генов, видимо, участвующих в патогенезе новообразований из стволовых клеток. Skakkebaek и соавт. отметили увеличение частоты встречаемости низкого количества сперматозоидов, крипторхизма, гипоспадии и рака яичек в датской популяции. Авторы назвали это явление «синдромом дисгенезии яичек» и обосновали его как генетическими, так и экзогенными влияниями.

ЖЕНСКИЙ ПСЕВДОГЕРМАФРОДИТИЗМ

Такие пациентки имеют нормальные яичники и производные мюллеровых протоков в сочетании с неопределенными наружными половыми органов. В случае отсутствия яичек, зародыш женского пола маскулинизируется под влиянием повышенных концентраций андрогенов в крови матери. Степень маскулинизации зависит от стадии развития плода на момент воздействия избытка андрогенов (см. рис. 15.13). После 12-й недели гестации воздействие андрогенов вызывает только гипертрофию клитора. В редких случаях двойственные наружные половые органы, похожие на сформированные под влиянием андрогенов, являются результатом влияния других тератогенных факторов.

Врожденная дисфункция коры надпочечников (рис. 15.14)

Причиной большинства случаев женского псевдогермафродитизма и около 50% случаев двойственных гениталий является врожденная дисфункция коры надпочечников. Существует 6 основных типов врожденной дисфункции коры надпочечников, все они являются аутосомно-рецессивными заболеваниями. Общей чертой всех шести типов является дефект синтеза кортизола, в результате

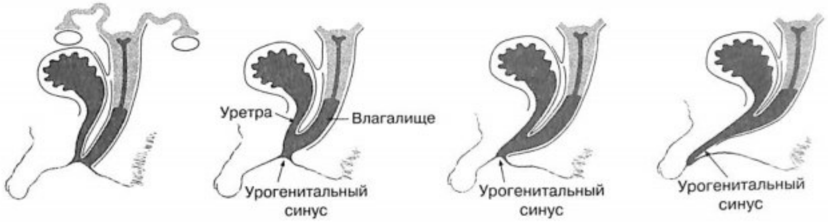


Рис. 15.13. Пренатальный избыток андрогенов приводит к формированию 46, XX НПР (женский псевдогермафродитизм). Гиперандрогения после 12-й недели фетального развития приводит только к гипертрофии клитора (рисунок крайний слева). Избыток андрогенов на предшествующих стадиях дифференцировки (рисунки слева направо) приводит к тому, что остается урогенитальный синус и смыкаются лабиоскротальные валики. Если гормональные нарушения встречаются на самых ранних этапах формирования, валики полностью смыкаются и формируют пенильную часть уретры. (Перепечатано с разрешения из *Grumbach M.M., Ducharme J.*: The effects of androgens on fetal sexual development: androgen-induced female pseudogermafroditism. Fertil Steril. 1960; 11: 757.)

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

которого увеличивается содержание АКТГ и, соответственно, возникает гиперплазия надпочечников. Заболевание встречается как у мужчин, так и у женщин, но у мужчин реже диагностируется при рождении, если только у них не обнаруживаются двойственные гениталии; заболевание является сольтеряющим и манифестирует адреналовыми кризами, выявляется или при популяционном скрининге всех новорожденных, или при скрининге групп риска — сиблингов лиц с таким заболеванием. Вызывает вирилизацию недостаточность 21-гидроксилазы и 11β-гидроксилазы в надпочечниках.

Недавно в своем исследовании Miller и соавт. описали аутосомно-рецессивный вариант врожденной дисфункции коры надпочечников, возникающей вследствие мутации в гене, кодирующем синтез P450 оксидоредуктазы, единичного флавопротеина, являющегося донатором электронов всем микросомальным ферментам цитрохрома P450, включая 17α-гидроксилазу/17,20-лиазу, 21-гидроксилазу и ароматазу. Матери пораженных плодов находятся в группе риска по вирилизации во время беременности. 46, XX пациенты с таким дефектом надпочечникового и яичникового стероидогенеза имеют двойственные гениталии, тогда как пациенты с кариотипом 46, XY имеют неполную маскулянизацию наружных половых органов. У некоторых пациентов отмечается синдром скелетных дисморфий (синдром Антли–Бикслера). Пациенты с мутацией P450 оксидоредуктазы (POR) находятся в группе риска по развитию надпочечниковой недостаточности, особенно в период заболеваний с фебрильной лихорадкой или при хирургических вмешательствах. На фоне низкого или нормального содержания стероидов C19 описывают повышенные сывороточные концентрации прогестерона

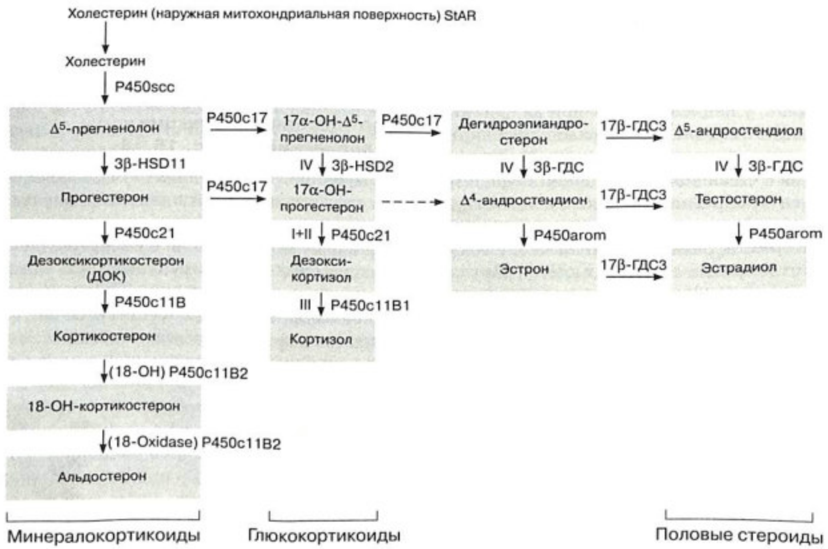


Рис. 15.14. Схематичное изображение биосинтеза стероидов в надпочечниках и гонадах. I–VI соответствует ферментам, недостаточность которых приводит к врожденной дисфункции коры надпочечников (OH – гидрокси или гидроксилаза; 3β-ГСД – 3β-гидроксистероид дегидрогеназа и Δ^5-изомераза; 17β-ГСД3 – 17β-гидроксистероид дегидрогеназа-3; P450scc – фермент, отщепляющий боковую цепь холестрина, ранее обозначался как 20,22-десмолаза; P450c21 – 21-гидроксилаза; P450c17 – 17-гидроксилаза; P450arom – ароматаза). P450c17 также медиирует активность 17,20-лиазы; P450c11B2 (синтаза альдостерона) медиирует реакции 18-гидроксилазы и 18-оксидазы; P450c11B1 медиирует 11-гидроксилирование дезоксикортизола в кортизол и дезоксикортикостерона в кортикостерон. Пунктирные стрелки показывают, что эти реакции могут не происходить у человека. (Модифицировано и перепечатано с разрешения из *Conte F.A., Grumbach M.M.:* Pathogenesis, classification, diagnosis, and treatment of anomalies of sex. In: DeGroot L .[editor]: Endocrinology, Grune & Stratton, 1989.)

и 17-OH прогестерона в ответ на повышенную продукцию АКТГ. Тем не менее диагноз недостаточности P450 оксидоредуктазы в условиях отсутствия костной патологии основывается на анализе содержания стероидов в моче методом масс спектроскопии с последующим подтверждением мутаций в ДНК. Обычно при анализе содержания стероидов в моче выявляется относительно низкое количество метаболитов андрогенов и увеличенная экскреция метаболитов прогестерона и прегненолона.

Дефект 3β-гидроксистероиддегидрогеназы II типа, 17α-гидроксилазы (17,20-лиазы), стероидогенного острого регуляторного белка (StAR) и P450scc (отщепляющего боковую цепь) проявляется блокадой синтеза кортизола и половых стероидов как в надпочечниках, так и в гонадах. Эти типы проявляются, в основном, неполной маскулинизацией у мальчиков и небольшой вирилизацией или ее отсутствием у девочек (табл. 15.5). Поэтому эти формы будут обсуждаться, прежде всего, как мужской псевдогермафродитизм.

Недостаточность гидроксилазы P450c21

Активность 21-гидроксилазы регулируется P450c21, микросомальным цитохромом P450. Недостаточность этого фермента вызывает наиболее часто встречающийся тип дисфункции коры надпочечников, с общей частотой 1:14 000 живорожденных жителей европейской расы. От недостаточности 21-гидроксилазы страдают более 90% пациентов с ВДКН в Северной Америке и Европе. Ген, кодирующий синтез 21-гидроксилазы, находится на коротком плече 6-й хромосомы, рядом с геном C4 (комплемент), между HLA-B и HLA-D. При анализе ДНК в этом локусе были выявлены два гена, обозначенные как *P450c21A* (*CYP21p*) и *P450c21B* (*CYP21*), находящиеся в тандеме с двумя генами комплемента, *C4A* и *C4B*, а также двумя генами *Xa* и *Xb*, накладывающихся один на другой на противоположных *P450c21A* и *P450c21B* частях ДНК. Гены *Xa* и *Xb* кодируют экстацеллюлярный матричный белок Тенасцин-X.

P450c21A является нефункционирующим «псевдогеном» (т.е. в нем отсутствует принципиальная структурная последовательность, и он не кодирует функционирующую 21-гидроксилазу). 75% пациентов с классической недостаточностью P450c21 имеют точечные мутации, в результате которых изменяется малая часть *P450c21B* на гомологичную последовательность оснований нефункционального гена *P450c21A* — следовательно, происходит «микрогенная конверсия». Примерно в 15% случаев выраженной недостаточности генов *21-OH* наблюдается делеция участка между 3-м и 8-м экзонами псевдогена *P450c21A* на гомологичный участок гена *21-HB*, в результате чего образуется нефункционирующее соединение генов *21-OHA/21-OHB*. Это приводит к разрегулированию и неравному пересечению. У оставшейся части пациентов отмечаются делеции генов и макрогенные трансформации. Классическая сольтеряющая форма недостаточности 21-гидроксилазы ассоциирована с точечными мутациями, делециями или конверсией генов, которые приводят к отсутствию или резкому снижению активности 21-гидроксилазы. Большинство пациентов с недостаточностью 21-гидроксилазы являются компаундными гетерозиготами (т.е. у них имеются различные выпадения генов в любой из аллелей генов *P450c21B*). Отмечается фенотипическая вариабельность проявлений — сольтеряющая вирилизирующая форма, простая вирильная форма или отсроченная вирилизация, которая является проявлением степени недостаточности фермента. Последняя форма определяется у пациентов с компаундными гетерозиготными мутациями в менее функционально значимой аллели *P450c21B*. Ген недостаточности *P450c21* (21-гидроксилазы) не только тесно связан с комплексом HLA, но у пациентов с недостаточностью 21-гидроксилазы было выявлено существенное повышение содержания некоторых специфических подтипов HLA. К ним относятся Bw51 при простой вирильной форме, Bw47 при сольтеряющей форме и B14 при неклассических формах ВДКН.

А. Недостаточность гидроксилазы P450c21 с вирилизацией и потерей электролитов

Сольтеряющая форма недостаточности P450c21 гидроксилазы выявляется примерно у 80% пациентов с классической недостаточностью 21-гидроксилазы и наблюдается при значимом дефиците активности P450c21 гидроксилазы, приводящем к нарушению секреции как кортизола, так и альдостерона. Уже на 5-м дне жизни это ведет к потере электролитов и жидкости и, следовательно, гипонатриемии, гиперкалиемии, ацидозу, дегидратации и сосудистому коллапсу. В редких случаях это развивается позже, на 6–12-й неделе жизни, что обычно связано с сопутствующим физиологическим стрессом. Высокое содержание фетального андрогена до 12-й недели гестации приводит

к вирилизации клитора и слиянию половых губ у плода женского пола, возможно, за счет частичного использования «черного хода» в синтезе ДГТ, описанного Auchus и соавт.; экспозиция андрогенов после 12-й недели гестации вызывает только гипертрофию клитора. Маскулинизация наружных половых органов у женщин с данным заболеванием является более выраженной, чем у пациенток с простой или не сольтеряющей формой недостаточности P450c21 гидроксилазы. У мужчин с данной формой ВДКН отмечается гипертрофия полового члена. Часто у пациентов с недостаточностью 21-гидроксилазы и 11β-гидроксилазы отмечается гипофункция коры надпочечников из-за низких внутринадпочечниковых концентраций кортизола и дефектов развития и формирования коры.

Последние исследования показали, что в надпочечниках плода снижено содержание фермента 3β-гидроксистероиддегидрогеназа-2 (3β-ГСД2), что приводит к секреции ДГЭА-С, который в свою очередь ароматизируется в плаценте с образованием эстрогенов. Активность плацентарной ароматазы возрастает со сроком гестации, защищая плод от влияния андрогенов. По последним данным Goto и соавт., нормальный плод женского пола защищен от секреции андрогенов надпочечников на ранних сроках гестации (8–10 недель) транзиторной секрецией 3β-ГСД2 надпочечниками, когда низкая активность плацентарной ароматазы еще низкая, а дифференцировка наружных гениталий плода уже происходит. Это приводит к транзиторной секреции кортизола и базальному ингибированию секреции АКТГ с предполагаемым сопутствующим снижением секреции ДГЭА-С надпочечниками плода. После 10-й недели гестации экспрессия 3β-ГСД2 надпочечниками плода снижается, а возрастает секреция ДГЭА-С и активность плацентарной ароматазы. Тем не менее биосинтетические нарушения в синтезе кортизола при недостаточности 21-гидроксилазы, 11-гидроксилазы или наиболее часто описываемой недостаточности P450 оксидоредуктазы влекут за собой избыточную секрецию андрогенов в течение критического периода (8–12-я недели), когда активность плацентарной ароматазы еще невысокая.

Б. Недостаточность гидроксилазы P450c21 с вирилизацией

Простая вирильная форма недостаточности P450c21 (21-гидроксилазы) проявляется снижением синтеза кортизола, увеличением содержания АКТГ и увеличением секреции андрогенов и их предшественников. Частота встречаемости составляет 1:50 000 человек, это около 20% лиц с «классической» формой недостаточности P450c21. Обычно у девочек с данным заболеванием отмечается менее выраженная маскулинизация наружных половых органов по сравнению с сольтеряющей формой недостаточности P450c21. У плодов мужского пола при рождении не отмечаются нарушения строения наружных гениталий, но в последствии возможна гипертрофия фаллоса. У таких пациентов обычно синтезируется достаточное для предотвращения появления симптомов минералокортикоидной недостаточности количество альдостерона, хотя у них может быть некоторый дефект синтеза минералокортикоидов, маркером которого служит повышение содержания ренина в плазме крови. У пациентов, не получающих лечения, после рождения вирилизация продолжается. Это приводит к быстрым темпам увеличения костного возраста, а также к появлению признаков избыточной секреции андрогенов (таких как акне, себорея, чрезмерное развитие мышечной ткани, допубертатное лобковое или подмышечное оволосение и гипертрофия полового члена). У детей с данной формой ВДКН с перипубертатным костным возрастом после инициирующей глюкокортикоидной терапии может начаться истинное (центральное) преждевременное половое развитие.

В. Неклассическая недостаточность гидроксилазы P450c21

Описаны случаи частичной недостаточности P450c21 (21-гидроксилазы). Возможно как симптоматическое (отсроченное или неклассическое), так и асимптомное («скрытая» форма) течение заболевания. Эти «мягкие» формы недостаточности P450c21 гидроксилазы ассоциированы с HLA, как и «классические» формы недостаточности P450c21 гидроксилазы; тем не менее этот вариант заболевания встречается чаще по сравнению с классическим. Известно, что «неклассические» формы недостаточности P450c21 гидроксилазы являются самой распространенной аутосомно-рецессивной патологией. Считается, что частота встречаемости неклассических форм недостаточности P450c21 гидроксилазы составляет 1 на 27 у евреев Ашкенази, 1 на 53 у испанцев, 1 на 333 у итальянцев и 1 на 1000 у других европейский национальностей. Частота встречаемости гетерозигот для неклассических форм может составить 1:60. Пациенты с неклассической

Таблица 15.5. Клинические проявления различных вариантов врожденной дисфункции коры надпочечников[1]

	StAR[2]		3β-гидроксистероид дегидрогеназа		P450c17 (17α-гидроксилаза)		P450c11 (11β-гидроксилаза)		P450c21 (21α-гидроксилаза)		P450scc		ПОР	
Хромосомы	XX	XY	XX	XY	XX	XY	XX	XY	XX	XY	XX	XY	XX	XY
Наружные гениталии (при рождении)	Женские	Мужские (неклассические формы)	Женские	Неопределенные	Женские	Женские или неопределенные	Неопределенные[3]	Мужские	Неопределенные[3]	Мужские	Женские	Неопределенные	Неопределенные Нормальные женские	Неопределенные Нормальные мужские
Постнатальная вирилизация	Нормальная женская в пубертате, аменорея II	Неклассические (?) в пубертате	+ или –	От легкой до умеренной	– (половой инфантилизм в пубертате)		+		+		Нормальное женское	(?) половой инфантилизм в пубертате	±	
Аддисонические кризы	+		+ или –		–		–		+ в 80%		+		+	
Гипертензия	–		–		+		+		–		–		–	

[1]Перепечатано с разрешения из *Grumbach M.M.* et al., 2002.
[2]StAR — стероидогенный острый регуляторный пептид. Недостаточность StAR ведет к вторичному дефициту P450scc.
[3]Описаны неклассические формы. У пациентов могут быть минимальные аномалии костей и половая дисфункции только во взрослом возрасте.
[4]У пациентов могут быть дисморфические особенности (синдром Антлея–Бикслера).
[5]Нормальное женское строение гениталий при неклассическом позднем начале и нетипичных формах. При этих формах нет клинических или биохимических признаков дефицита альдостерона.

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

формой недостаточности P450c21 гидроксилазы чаще гомозиготны по невыраженным мутациям (например, V281L) или являются компаундными гетерозиготами с другими скрытыми более значимыми мутантными аллелями (27–76%). У женщин с отсроченными проявлениями недостаточности P450c21 гидроксилазы при рождении отмечается нормальное строение наружных половых органов и нет электролитных нарушений. Слабо выраженная вирилизация начинается позже, в детском и подростковом возрасте, и приводит к преждевременному возникновению лобкового и подмышечного оволосения, умеренной гипертрофии клитора, нарушениям менструального цикла, акне, гирсутизму, поликистозным яичникам и ускорению костного возраста. Неклассическая форма недостаточности P450c21 гидроксилазы является прогрессирующим заболеванием. Мужчины с данным заболеванием имеют нормальные мужские гениталии при рождении, быстро растут, и у них отмечается преждевременное скелетное созревание. Позднее начинается преждевременный рост волос на лобке и в подмышечных впадинах, преждевременное половое созревание с несоразмерно маленькими тестикулами и чрезмерное развитие мышечной ткани. Хотя в детском возрасте у них отмечается относительно высокий рост, при взрослении имеется тенденция к низкорослости из-за опережения костного возраста и преждевременного закрытия зон роста. При гормональных исследованиях или генотипировании семей, в которых встречается данное заболевание, выявляются лица с бессимптомным течением, но имеющие биохимические нарушения, схожие с легкой формой недостаточности P450c21 гидроксилазы.

Диагноз недостаточности P450c21 гидроксилазы всегда должен рассматриваться в следующих случаях: (1) пациенты с двойственными гениталиями, имеющие кариотип 46, XX (т. е. пациенты с 46, XX НПР); (2) мальчики с очевидным крипторхизмом; (3) дети в состоянии коллапса, с гипогликемией и биохимическими нарушениями, характерными для надпочечниковой недостаточности; (4) мальчики или девочки с симптомами вирилизации до пубертата, включая преждевременное адренархе. Ранее диагноз недостаточности P450c21 гидроксилазы ставился при выявлении повышенного содержания 17-кетостероидов и прегнантриола в моче. Хотя определение содержания стероидов в моче по-прежнему востребовано и необходимо, этот метод был вытеснен более простым, дешевым и эффективным определением содержания в плазме крови 17-гидроксипрогестерона, андростендиона и тестостерона.

Концентрация 17-гидроксипрогестерона повышена в пуповинной крови, но быстро снижается и достигает значений 100–200 нг/дл (3–6 ммоль/л) в течение 24 часов после рождения. У детей в родах и у новорожденных в состоянии стресса уровень 17-гидроксипрогестерона обычно выше по сравнению с детьми вне стрессовых ситуаций. У пациентов с недостаточностью P450c21 гидроксилазы содержание 17-гидроксипрогестерона превышает 5000 нг/дл (150 ммоль/л) и зависит от возраста пациента и степени недостаточности P450c21 гидроксилазы. Пациенты с недостаточностью P450c21 гидроксилазы (формы с поздним началом или бессимптомные) могут иметь пограничные базальные значения 17-гидроксипрогестерона, однако, как было продемонстрировано в работе New и соавт., их можно дифференцировать с гетерозиготами по величине выброса 17-гидроксипрогестерона в ответ на парентеральное введение АКТГ.

Сольтеряющие формы могут быть диагностированы на основании клинической симптоматики или гипонатриемии и гиперкалиемии в биохимическом анализе крови у детей с нормальным пищевым рационом. В ответ на низкую сывороточную концентрацию натрия у таких лиц снижено содержание альдостерона в крови и моче, а активность ренина плазмы крови существенно повышена. В грудном молоке и многих детских молочных смесях обычно низкое содержание натрия.

HLA типирование, определение содержания 17-гидроксипрогестерона в амниотической жидкости и биопсия ворсин хориона с HLA типированием и генетическим анализом используются в пренатальной диагностике при поражении плода. Клинические исследования показали, что на ранних сроках беременности пренатальная терапия дексаметазоном, получаемым матерью, может уменьшить степень нарушений формирования гениталий, наблюдаемых у новорожденных девочек с данным заболеванием; тем не менее применение этого вида лечения остается спорным. Общество детских эндокринологов Lawson Wilkins и Европейское общество детских эндокринологов постановили, что, несмотря на видимый быстрый эффект уменьшения маскулинизации женских наружных гениталий плода при получении матерью дексаметазона, необходимы продолжительные исследования для исключения отдаленных побочных влияний.

Гетерозигот можно выявить при помощи HLA типирования в семьях с отягощенным анамнезом, АКТГ-индуцированного подъема содержания 17-гидроксипрогестерона и 21-дезоксикортизола в плазме крови, а также генетического анализа. Увеличение сывороточной концентрации 21-дезоксикортизола более информативно, чем 17-гидроксипрогестерона, и в настоящее время доступно в коммерческих лабораториях. Определение уровня 17-гидроксипрогестерона в сухом пятне капиллярной крови на фильтровальной бумаге с использованием специальных тест-полосок является достоверным методом скрининга недостаточности 21-гидроксилазы у новорожденных. Тем не менее при скрининге из-за стресс-индуцированного и послеродового подъема уровня 17-гидроксипрогестерона возможны ложноположительные результаты. При скрининге обычно не выявляют пациентов с неклассическими формами недостаточности 21-гидроксилазы, а также некоторых пациентов с классической формой, у которых отмечается более позднее увеличение содержания 17-гидроксипрогестерона.

Г. Недостаточность гидроксилазы P450c11

Классическая форма недостаточности P450c11 гидроксилазы (вирилизация и гипертензия) встречается редко и составляет 1:100 000 новорожденных в Европе. Однако в Средней Азии данное заболевание встречается намного чаще. У пациентов с классической формой заболевания дефект 11-гидроксилазы приводит к снижению концентрации кортизола с последующим увеличением содержания АКТГ и гиперсекрецией 11-дезоксикортикостерона и 11-дезоксикортизола, а также надпочечниковых андрогенов. Описана значительная гетерогенность клинических и гормональных проявлений, включая классическую, позднюю и даже асимптомную формы. Пациенты с данной формой гиперплазии надпочечников обычно подвержены вирилизации (из-за гиперпродукции андрогенов) и гипертензии, связанной с увеличением секреции 11-дезоксикортикостерона. Активность ренина плазмы обычно нормальная или сниженная. Гипертония может быть выражена в разной степени, наблюдается в двух из трех случаев, и может быть ассоциирована с гипокалиемическим алкалозом.

Два гена P450c11 локализованы на длинном плече 8-й хромосомы: P450c11b1 и P450c11b2. Как и ген 21-гидроксилазы, эти два гена на 95% являются гомологичными. P450c11b1 кодирует фермент 11-гидроксилирования, экспрессируется в пучковой и клубочковой зонах и является АКТГ-зависимым. Первоначально он опосредует 11-гидроксилирование 11-дезоксикортизола (с образованием кортизола) и дезоксикортикостерона (с образованием кортикостерона). Он обладает примерно 1/12 возможности P450c11b2 в отношении 18-гидроксилирования и не окисляет 18-гидроксикортикостерон до альдостерона. P450c11b2 кодирует ангиотензин-зависимый изофермент альдостеронсинтетазу и экспрессируется только в клубочковой зоне, где потенцирует 11-гидроксилирование, 18-гидроксилирование и 18-окисление. Мутации, делеции и дупликации этих генов могут привести к разнообразным клиническим проявлениям от виризации и гипертензии (недостаточность P450c11b1) до изолированной потери солей (недостаточность P450c11b2 — альдостеронсинтетазы) или глюкокортикоид-подавляемой гипертензии (за счет соединения АКТГ-зависимого регуляторного участка гена 11-гидроксилазы с кодируемым участком альдостеронсинтетазы). Оба гена, кодирующие P450c11b1 и P450c11b2, расположены на 8-й хромосоме и, следовательно, не связаны с HLA. Проба со стимуляцией АКТГ не выявляет постоянных биохимических нарушений у доказанных гетерозигот.

Диагноз недостаточности P450c11b1-гидроксилазы подтверждается при повышении базальной или АКТГ-индуцированной концентрации 11-дезоксикортизола и 11-дезоксикортикостерона в плазме крови не менее чем в 3 раза по сравнению с 95-й перцентилью соответствующей возрастной группы и увеличении экскреции их метаболитов с мочой (в основном, тетрагидро-11-дезоксикортизола).

Д. Недостаточность 3β-гидроксистероид дегидрогеназы

Мужской или женский псевдогермафродитизм и надпочечниковая недостаточность обсуждаются ниже.

Е. Недостаточность 17,20-лиазы P450c17

Мужской псевдогермафродитизм, половой инфантилизм, гипертензия и гипокалиемический алкалоз обсуждаются ниже.

Ж. Недостаточность StAR и P450scc

Сопутствующая жировая гиперплазия надпочечников, мужской псевдогермафродитизм, половой инфантилизм и надпочечниковая недостаточность обсуждаются ниже.

3. Недостаточность P450 оксидоредуктазы

POR является флавопротеином, переносящим электроны с никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ) на все микросомальные цитохромы P450. В 1985 г. Peterson и соавт. описали ребенка с двойственными гениталиями, у которого, по-видимому, имелась сочетанная недостаточность 17- и 21-гидроксилаз. Miller предположил, что этот ребенок скорее имел дефект кофактора обоих ферментов, а не мутации в их генах. Flück, Miller и соавт. впервые описали 4, а позднее 32 индивидуума с сочетанной недостаточностью 17- и 21-гидроксилаз из-за мутации ПОР. У всех пациентов, у которых определяли содержание половых стероидов, зафиксированы повышенные сывороточные концентрации прогестерона и 17-гидроксипрогестерона на фоне нормального или сниженного содержания стероидов C19 в крови, что подтверждает недостаточность 17- и 21-гидроксилаз. У генотипических женщин была вирилизация, а у генотипических мужчин — недостаточная маскулинизация.

У многих, но не у всех пациентов отмечается дисморфизм: гипоплазия лицевого черепа, краниальный и локтелучевой синостозы. Фенотип со скелетным дисморфизмом называют «синдромом Антли–Бикслера». Дисморфический синдром Антли–Бикслера, вероятно, индуцируется двумя разными генетическими дефектами. Индивидуумы с нормальными гениталиями имеют мутацию в факторе роста фибробластов 2, тогда как пациенты с синдромом Антли–Бикслера и двойственными гениталиями имеют мутации в POR и должны наблюдаться у эндокринолога, так как имеют повышенный риск развития надпочечниковой недостаточности, особенно в условиях стресса. Матери детей с измененной POR находятся в группе риска по вирилизации во время беременности, что часто связано с недостаточностью ароматазы (POR-зависимого фермента).

Наблюдаемая у новорожденных девочек с данным дефектом вирилизация не прогрессирует после рождения, в отличие от других вирилизующих форм ВДКН. Homma и соавт., проанализировав содержание стероидов в моче 5 пациентов, обнаружили наличие «обходного» пути синтеза дигидротестостерона у пациентов с недостаточностью P450 оксидоредуктазы. Спектр определяемых в плазме стероидов все еще не позволяет диагностировать это заболевание. Большинству пациентов диагноз ставится по масс-спектроскопии стероидов в моче с последующим генетическим подтверждением. Спектр фенотипических проявлений продолжает расширяться, так как у некоторых пациентов слабо выражены или отсутствуют костные нарушения, имеются нормальные гениталии и явная половая дисфункция во взрослом возрасте. Широкий спектр аномалий формирования половых органов часто зависит от степени дисфункции P450c21, P450c17 и P450 ароматазы, которая напрямую зависит от тяжести изменений в гене P450 оксидоредуктазы.

Лечение

Лечение пациентов с дисфункцией коры надпочечников в острой и хронической стадиях заболевания различается. При остром адреналовом кризе дефицит кортизола и альдостерона вызывает гипогликемию, гипонатриемию, гиперкалиемию, гиповолемию, ацидоз и шок. Если у пациента гипогликемия, следует внутривенно ввести глюкозу 0,25–0,5 г/кг (максимум 25 г). Если пациент находится в состоянии коллапса, в первый час возможны внутривенные инфузии физиологического раствора (20 мл/кг); затем возмещают недостаток глюкозы, жидкости и электролитов в расчете из недостающих оснований и стандартных потребностей. Гидрокортизон-натрия сукцинат, 50 мг/м^2, следует дать болюсно, а затем следующие 50–100 мг/м^2 в течение 24 ч добавляют к инфузионной терапии. При наличии гипонатриемии и гиперкалиемии можно использовать 0,05–0,1 мг флудрокортизона внутрь изолированно или в сочетании с внутривенным введением гидрокортизона. Так как гидрокортизон обладает минералокортикоидной активностью, он может восполнить и откорректировать электролитные нарушения при введении с физиологическим раствором. В острых случаях гипонатриемии, гиперкалиемии и ацидоза может возникнуть необходимость введения бикарбоната натрия и катионообменной смолы (т.е. полистиринового сульфоната натрия). У пациентов с предшествовавшей хронической гипонатриемией следует осторожно и медленно достигать увеличения его содержания из-за возможности развития миелолизиса варолиева моста. Изначально, у пациентов с впервые выявленным заболеванием и у новорожденных в первые дни лечения обычно используют гидрокортизон в дозах 50 мг/м^2/сут для подавления активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси.

После достижения стабилизации состояния и установления диагноза на основании определения содержания стероидов, пациент должен получать поддерживающие дозы глюкокортикоидов для обеспечения нормального роста, развития и набора пика костной массы (гидрокортизон, приблизительно 10–15 мг/м^2/сут внутрь, в 3 приема). Доза гидрокортизона рассчитывается в зависимости от содержания стероидных гормонов в плазме и моче, ежегодной прибавки в росте, набора пика костной массы и клинических симптомов передозировки стероидами или вирилизации. При сольтеряющих вариантах необходимо лечение минералокортикоидами (флудрокортизон 0,05–0,2 мг/сут внутрь) и дополнительное получение соли с пищей (1–3 г/сут) в детском возрасте. Доза минералокортикоидов должна корректироваться до достижения нормальных значений содержания электролитов и уровня артериального давления, а также активности ренина в плазме крови. В последнее время в результате сложностей «оптимального» лечения таких пациентов были предложены новые схемы лечения. В них входят адреналэктомия у пациентов с мутациями в P450c21, применение соматотропина для увеличения конечного роста, использование физиологических доз гидрокортизона (8 мг/м^2), флудрокортизона, флутамида, и сочетания блокаторов андрогенных рецепторов и ингибиторов ароматазы.

У пациентов постпубертатного возраста заместительную терапию глюкокортикоидами можно проводить более активными препаратами, имеющими более длительный период полужизни по сравнению с гидрокортизоном — такими как преднизолон или метилпреднизолон, их можно применять 2 раза в день. Как и у детей, необходимы наиболее низкие дозы препаратов, достаточные для оптимального подавления секреции андрогенов надпочечниками и предупреждения развития побочных эффектов стероидов. Доза препарата рассчитывается в зависимости от содержания стероидов в плазме или, что лучше, от содержания 17-кетостероидов в моче — показателя 24-часовой секреции андрогенов. Как и в случае с гидрокортизоном, доза для каждого пациента зависит от абсорбции, метаболизма и чувствительности к препарату и варьирует от пациента к пациенту. Родителям необходимо предоставить «полную картину» диагноза, анамнеза, возможностей терапевтического и хирургического лечения, рисков, осложнений и неизвестных моментов. Чрезвычайно важно, чтобы они обладали информацией и временем для принятия решения по поводу любых хирургических вмешательств у их ребенка.

Только для пациентов с очевидно двойственными наружными половыми органами (Prader III–V) рассматривается возможность хирургического лечения. Показаны вагинопластика и рецессия клитора или клиторопластика, *но не клиторэктомия!* Тем не менее может понадобиться повторное хирургическое восстановление гениталий после вмешательства, произведенного в детском возрасте. При проведении хирургического лечения необходимо восстановить функцию, а не только ликвидировать косметический дефект. Операция должна проводиться опытным хирургом, понимающим важность сохранения функциональной целостности области гениталий. Lloyd и соавт. недавно описали разнообразие «нормального» размера и внешнего вида наружных половых органов взрослых женщин. Это исследование может стать основой для показаний к хирургическому вмешательству у взрослых пациентов с ВДКН. Вопрос о выборе времени хирургического вмешательства остается противоречивым. Это решение должно быть принято после тактичного обсуждения с родителями. Было описано, но не доказано, что «косметические» хирургические вмешательства снижают родительский дистресс и улучшают их взаимоотношения с ребенком. Очень важно обсудить с родителями, что есть клиницисты и группа адвокатов, которые очень настоятельно рекомендуют не выполнять никакого хирургического вмешательства (если на это нет «медицинских показаний») до тех пор, пока ребенок не будет достаточно взрослым для того, чтобы принять свое собственное решение. Необходимо отметить, что для данной рекомендации нет данных отдаленных результатов. Главным приоритетом семьи с больным ребенком должна быть уверенность, что рост и развитие ребенка приведут к формированию взрослого человека с оптимальными функциональными возможностями.

Исследования Berenbaum с соавт., Dessens с соавт., Meyer-Bahlburg с соавт. и Hines показали, что в подавляющем большинстве 46, XX женщины с недостаточностью 21-гидроксилазы и связанной с этим вирилизацией наружных половых органов имеют женскую половую идентификацию. У этих пациенток хотя и редко, но чаще, чем в общей популяции, встречается гендерная дисфория. Поведенческая маскулинизация/дефеминизация более характерна для сольтеряющих форм ВДКН по сравнению с несольтеряющими формами.

При адекватном лечении у лиц с наиболее распространенной формой ВДКН — дефицитом

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

21-гидроксилазы — можно ожидать нормальной фертильности у мужчин и нормальной феминизации, менструальной функции и фертильности у женщин. По сравнению с общей популяцией фертильность пациенток с ВДКН несколько снижена из-за нескольких факторов, не последним из которых является снижение материнского инстинкта. Необходимы длительное психологическое сопровождение и поддержка пациента и членов его семьи.

У пациентов мужского пола с недостаточностью P450c21 гидроксилазы под стимулирующим влиянием АКТГ может увеличиваться остаточная ткань надпочечников с яичковой локализацией, что ошибочно может приниматься за тестикулярную опухоль. Надпочечниковая ткань обычно располагается билатерально и состоит из клеток, которые гистологически не отличаются от клеток Лейдига, за исключением отсутствия кристаллоидов Рейнке. Обычно это встречается у не компенсированных или не дисциплинированных пациентов. Для предотвращения этого осложнения, а также профилактики адреналового криза, гипофизарной базофильной гиперплазии и карциномы надпочечника, пациентам мужского пола даже во взрослом возрасте рекомендуют проводить постоянную заместительную терапию глюкокортикоидами (и, если показано, минералокортикоидами).

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ АРОМАТАЗЫ P450

Дефицит ароматазы является еще одной формой андроген-индуцированного женского псевдогермафродитизма. Мутация гена CYP19, кодирующего P450 ароматазу, приводит к нарушению плацентарной конверсии стероидов C_{19} в эстрогены (C_{18}), вследствие чего образуются избыточные концентрации тестостерона и идет маскулинизация наружных гениталий у плода женского пола. Часто наблюдается вирилизация матери во время гестации. В период пубертата дефект активности ароматазы в половых железах ведет к задержке полового развития, гипергонадотропному гипогонадизму, поликистозу яичников, умеренной вирилизации, высокому росту и остеопении. Несмотря на повышенные концентрации тестостерона в плазме крови, отмечается значительное отставание костного возраста, что свидетельствует в пользу предположения о том, что у женщин, как и у мужчин, эстрогены в большей степени, чем андрогены, являются половыми стероидами, ответственными за созревание кости, костный обмен и закрытие зон роста. Диагноз дефицита ароматазы ставится на основании характерных клинических симптомов, повышенных концентраций андростендиона и тестостерона на фоне низких концентраций эстрогенов. Низкие концентрации эстриола во время беременности могут способствовать пренатальной диагностике.

Мутация гена рецептора глюкокортикоидов

Известно, что причиной женского псевдогермафродитизма может быть глюкокортикоидная резистентность вследствие гомозиготной мутации гена, кодирующего глюкокортикоидный рецептор. Глюкокортикоидная резистентность ведет к повышению концентрации АКТГ с последующим повышением содержания кортизола, минералокортикоидов и надпочечниковых андрогенов. Последние стероиды индуцируют вирилизацию, которая становится причиной женского псевдогермафродитизма у плодов женского пола.

МАТЕРИНСКИЕ АНДРОГЕНЫ И ПРОГЕСТИНЫ

Если во время беременности мать получает тестостерон, другие стероиды с андрогенной активностью или некоторые синтетические прогестины, у плодов женского пола может отмечаться маскулинизация наружных половых органов. После 12-й недели гестации прием медикаментов приводит только к клиторомегалии. Было показано, что норэтиндрон, этистерон, норэтинодрел, и медроксипрогестерона ацетат способствуют маскулинизации плодов женского пола. Вненадпочечниковый женский псевдогермафродитизм может вызвать материнский прием даназола, 2,3-d-изоксазола производного 17α-этинилтестостерона. В редких случаях причинами маскулинизации плодов женского пола могут стать вирилизирующая опухоль яичника или надпочечника матери, вирильная форма ВДКН матери или лютеома во время беременности. Плод защищен от воздействия избытка андрогенов способностью фето-плацентарного комплекса ароматизировать андрогены в эстрогены, особенно после первого триместра беременности.

Диагноз женского псевдогермафродитизма, связанного с трансплацентарным пассажем стероидов с андрогенной активностью, основывается на исключении других форм женского псевдогермафродитизма и анамнезе приема соответствующих препаратов. Единственным методом лечения

является хирургическая коррекция, если в этом есть необходимость.

Вненадпочечниковый женский псевдогермафродитизм может быть ассоциирован с неперфорированным анусом, почечными аномалиями, другими нарушениями развития нижних отделов кишечника и мочевыводящих путей. Описаны как спорадические, так и семейные случаи.

МУЖСКОЙ ПСЕВДОГЕРМАФРОДИТИЗМ

При мужском псевдогермафродитизме имеются гонады, которые являются яичками, однако внутренние генитальные протоки, или наружные половые органы, или и те, и другие недостаточно маскулинизированы. Мужской псевдогермафродитизм может быть следствием дефицита тестостерона из-за: (1) дефекта тестикулярной дифференцировки (тестикулярный дисгенез); (2) нарушения секреции тестостерона или АМГ; (3) снижения чувствительности органов-мишеней к тестостерону и ДГТ или АМГ; (4) нарушению конверсии тестостерона в ДГТ.

Резистентность яичек к чХГ и ЛГ

Мужская половая дифференцировка зависит от продукции тестостерона фетальными клетками Лейдига. В критический период мужской половой дифференцировки секреция тестостерона клетками Лейдига находится под влиянием плацентарного чХГ, а затем, во время гестации, — фетального гипофизарного ЛГ.

Случаи нормального развития мужских половых органов у XY плодов с анэнцефалией, отсутствием гипофиза или врожденным гипоталамическим гипопитуитаризмом позволили предположить, что мужская половая дифференцировка у человека происходит независимо от секреции фетальных гонадотропинов.

Отсутствие, гипоплазия или нечувствительность клеток Лейдига к чХГ-ЛГ приводит к дефициту продукции тестостерона и, соответственно, мужскому псевдогермафродитизму. Выраженность нарушения строения гениталий функционально отражает степень снижения продукции тестостерона. Фенотип существенно варьирует: наиболее выраженные формы нарушения с женским строением гениталий; умеренные формы, при которых наблюдается микропенис; лица мужского пола с нормальным строением наружных гениталий и гипергонадотропным гипогонадизмом в период пубертата; наконец, в наиболее тяжелых случаях — неопущение яичек. Яички обычно маленьких размеров после пубертата, в них снижено количество или отсутствуют клетки Лейдига, нормальные клетки Сертоли, и в семенных канальцах не наблюдается признаков сперматогенеза. Было показано, что причиной отсутствия, гипоплазии или нечувствительности клеток Лейдига у части пациентов может быть мутация гена, кодирующего рецептор чХГ-ЛГ, причем это было и на животной модели. У большинства пациентов с таким дефектом отмечается женское строение наружных гениталий и короткое слепо заканчивающееся влагалище. Наблюдается полная регрессия мюллеровых протоков; у некоторых пациентов даже с минимальной маскулинизацией наружных половых органов обнаруживаются производные вольфовых протоков. У пациентов постпубертатного возраста повышены базальные концентрации гонадотропинов, равно как и ответ на стимуляцию ГнРГ. Содержание 17α-гидроксипрогестерона, андростендиона и тестостерона низкое, и введение чХГ приводит к небольшому или нулевому повышению концентраций тестостерона или его предшественников. У двух сиблингов с наиболее выраженными клиническими проявлениями этого синдрома была обнаружена гомозиготная миссенс мутация экзона 11-го гена рецептора ЛГ. Эта мутация приводила к замене аланин-на-пролин в кодоне шестого трансмембранного домена рецептора ЛГ и формированию нефункционального рецептора. Позднее была описана другая инактивирующая мутация в неродственных семьях с резистентностью к ЛГ. Исследования пациентов с клиническими и биохимическими проявлениями гипоплазии клеток Лейдига показали, что причины этого синдрома гетерогенны; ими могут быть как мутации вне кодирующего региона рецептора чХГ-ЛГ, так и мутации других специфических для клеток Лейдига генов. У пациентов с частичной инактивацией рецептора ЛГ определение концентраций половых стероидов может быть не вполне специфично, но генетический анализ рецептора ЛГ информативен.

Лечение зависит от возраста постановки диагноза и степени маскулинизации. Для пациентов с женским строением наружных гениталий обычно выбирается женский пол, хотя половой бугорок (*phallic primordium*) отвечает на терапию тестостероном. У пациентов с преимущественно мужским типом строения гениталий лечение тестостероном приводит к развитию пениса и вирилизации пациента в период пубертата.

Врожденные нарушения биосинтеза тестостерона

На рис. 15.15 представлен основной путь биосинтеза тестостерона в гонадах; каждый этап может быть ассоциирован с наследственным дефектом, который приводит к дефициту тестостерона и, соответственно, мужскому псевдогермафродитизму. Этапы 1, 2 и 3 зависят от ферментов, которые имеются как в гонадах, так и надпочечниках, поэтому их дефицит приводит к дефициту синтеза и кортикостероидов, и тестостерона. Таким образом, они представляют формы врожденной гиперплазии надпочечников.

А. Недостаточность StAR, P450scc и врожденная липоидная надпочечниковая гиперплазия

Мужской псевдогермафродитизм, половой инфантилизм и надпочечниковая недостаточность являются следствиями очень раннего дефекта синтеза всех стероидов, который поражает конверсию холестерина в Δ^5-прегненолон и приводит к тяжелой надпочечниковой недостаточности и гипогонадизму. Почти у всех пациентов с врожденной липоидной надпочечниковой гиперплазией были идентифицированы мутации гена, кодирующего StAR — белок, осуществляющий транспорт холестерина с наружной до внутренней мембраны митохондрий (место P450scc). Экспрессируется StAR в надпочечниках и гонадах, но не в плаценте. Таким образом, плацентарный синтез прогестерона, необходимый для поддержания беременности у человека, не нарушается при мутациях StAR. Пораженные лица обычно имеют женские или, более редко, двойственные наружные гениталии со слепым вагинальным отверстием и гипопластичными производными мужских генитальных протоков, но без мюллеровых производных, надпочечниковую недостаточность и гипергонадотропный гипогонадизм. Отсутствие мюллеровых протоков отличает недостаточность StAR/P450scc от пациентов со сходным фенотипом вследствие дефицита SF-1. Половые органы у лиц женского пола сформированы правильно, и в период пубертата начинается овариальная функция, однако затем постепенно снижается и полностью повреждается из-за накопления холестерина в функционирующих яичниках. При внутривенной урографии, УЗИ органов брюшной полости или КТ можно увидеть увеличенные, инфильтрированные липоидными включениями надпочечники, которые смещают почки вниз. Не так редка смерть в детском возрасте от надпочечниковой недостаточности. Диагноз подтверждается отсутствием или низкими концентрациями стероидов C_{21}, C_{19} и C_{18} в плазме крови и моче и отсутствием ответа на стимуляцию АКТГ и чХГ. Лечение включает заместительную терапию адекватными дозами глюкокортикоидов и минералокортикоидов, профилактическую орхиэктомию у пораженных 46, XY пациентов, определенных в женском поле, и заместительную терапию эстрогенами в пубертате. Описано неклассическое позднее начало этого заболевания. Пораженные лица мужского пола имеют нормальное строение наружных гениталий; надпочечниковая недостаточность развивается у них в возрасте 2–4 лет. Активность мутированного StAR у них составляет примерно 20% от активности неповрежденного белка.

Ген *P450scc* был изолирован и локализован на 15-й хромосоме. Молекулярный анализ этого гена позволил выявить одного пациента с гетерозиготной мутацией (гаплонедостаточность). Это был гиперпигментированный пациент четырех лет 46, XY с клиторомегалией, без слияния половых губ, со слепым вагинальным отверстием и поздним началом надпочечниковой недостаточности. Пациент с гомозиготной ноль-мутацией гена *P450scc* был рожден преждевременно, имел женское строение наружных гениталий при кариотипе 46, XY и раннее развитие надпочечниковой недостаточности с минимальным или полностью отсутствующим стероидогенезом. Задержка лютеоплацентарного переключения синтеза прогестерона, равно как и преждевременное рождение ребенка, позволили ему выжить, так как считается, что фетоплацентарная секреция прогестерона является критичной для поддержания гестации после первого триместра беременности. Описаны два других пациента — один 46, XX с женским фенотипом, компаундной гетерозиготной мутацией и надпочечниковой недостаточностью и другой с 46, XX НПР с гомозиготной мутацией P450scc.

Б. Недостаточность Δ^5-изомеразы 3β-гидроксистероид дегидрогеназы 2-го типа

Недостаточность Δ^5-изомеразы 3β-гидроксистероид дегидрогеназы 2-го типа является ранним дефектом синтеза стероидов, в результате которого становится невозможным превращение 3β-гидрокси-Δ^5 стероидов в 3-кето-Δ^4 стероиды в надпочечниках и гонадах. Этот дефицит приводит к 46, XX и 46, XY НПР и надпочечниковой

недостаточности. Этот фермент кодируется геном короткого плеча хромосомы 1. На этой хромосоме есть 2 высокогомологичных гена, кодирующих 3β-гидроксистероид дегидрогеназу. Ген 3β-гидроксистероид дегидрогеназы 1-го типа экспрессируется в плаценте и периферических тканях, в то время как тип 2 экспрессируется в надпочечниках и гонадах. 3β-гидроксистероид дегидрогеназа не является ферментом цитохрома P450 и требует кофактор НАД⁺. У пораженных лиц с дефектами гена 2-го типа описаны нарушения считывания рамки, стоп и миссенс мутации.

При полной форме этого дефекта наблюдается тяжелый дефицит секреции альдостерона, кортизола, тестостерона и эстрадиола. У лиц мужского пола отмечается неполная маскулинизация, а у женского — нормальное строение наружных половых органов или умеренная клиторомегалия. Заболевание дебютирует у пораженных лиц в раннем детском возрасте потерей электролитов и надпочечниковым кризом. У мальчиков может наблюдаться нормальный пубертат, но часто имеется выраженная гинекомастия. Описаны случаи не сольтеряющих форм умеренного дефицита 3β-гидроксистероид дегидрогеназы 2-го типа, а также случаи позднего начала заболевания, проявляющегося только преждевременным пубархе. Эти пациенты имели повышенные концентрации Δ^5 стероидов и мутации гена 3β-гидроксистероид дегидрогеназы 2-го типа.

Диагноз недостаточности 3β-гидроксистероид дегидрогеназы 2-го типа основан на выявлении повышенных концентраций Δ^5-прегненолона, Δ^5-17α-гидроксипрегненолона, дегидроандростерона (ДГЭА) и его сульфата и других

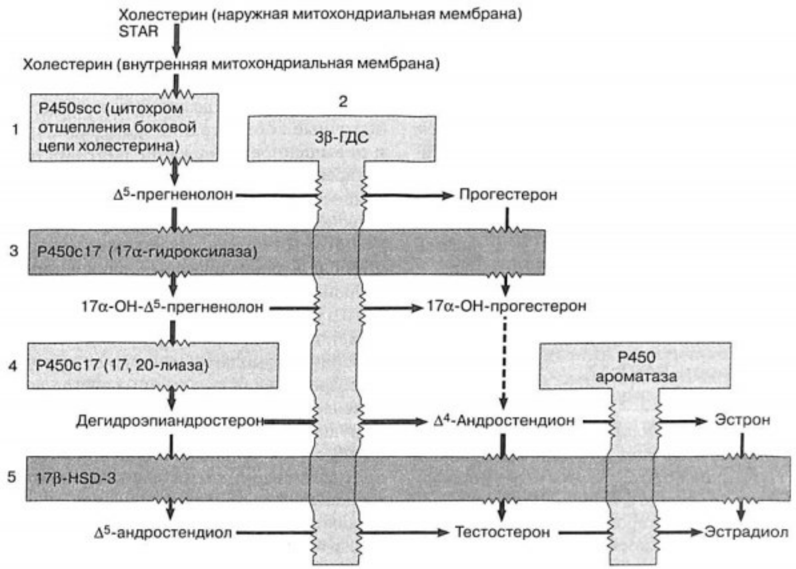


Рис. 15.15. Дефекты ферментов биосинтеза тестостерона. Все пять энзимных дефектов приводят к формированию мужского псевдогермафродитизма у пораженных мужчин. Хотя все эти блоки поражают стероидогенез в гонадах, реакции 1, 2 и 3 сопровождают основные нарушения биосинтеза глюкокортикоидов и минералокортикоидов в надпочечниках. У всех описанных пациентов, за исключением четырех с недостаточностью P450scc, имеется мутация StAR (стероидогенного острого регуляторного пептида), белка, необходимого для транспорта холестерина с наружной на внутреннюю митохондриальную мембрану, где присутствует P450scc (OH — гидрокси; 3β-ГСД — 3β-гидроксистероид дегидрогеназа; 17β-ГСД3 — 17β-гидроксистероид дегидрогеназа-3). Традиционные химические названия ферментов приведены в круглых скобках. (Модифицировано и перепечатано с разрешения из *Conte F.A., Grumbach M.M.:* Pathogenesis, classification, diagnosis, and treatment of anomalies of sex. In: DeGroot L. [editor]: Endocrinology. Grune & Stratton, 1989.)

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

3β-гидрокси-Δ^5 стероидов в крови и моче пациентов с характерной клинической картиной заболевания. Концентрации 3-кето-Δ^4 стероидов (например, 17-гидроксипрогестерона и андростендиона) могут быть повышены вследствие периферической конверсии из 3β-гидрокси-Δ^5 стероидов при участии фермента, кодирующегося геном 1-го типа. Диагноз недостаточности 3β-гидроксистероид дегидрогеназы может быть поставлен после обнаружения повышенных концентраций Δ^5-17α-гидроксипрегненолона и ДГЭА и его сульфата, а также нарушенного соотношения Δ^5 и Δ^4 стероидов после в/в введения 0,25 мг синтетического АКТГ. После стимуляции АКТГ у больных по сравнению со здоровыми концентрации 17-гидроксипрегненолона более чем на 5,3 SD выше средних концентраций в детстве, более чем на 35 SD выше в препубертатном возрасте и более чем на 21 SD выше у взрослых. Соотношение 17-гидроксипрегненолон/кортизол выше средних нормальных концентраций более чем на 6,4 SD у детей, более чем на 23 SD в препубертате и более чем на 221 SD у взрослых (см. Lutfallah et al.; Mermejo et al.).

Диагноз может быть подтвержден обнаружением дефекта гена Δ^5-изомеразы 3β-гидроксистероид дегидрогеназы 2-го типа. Подавление повышенных концентраций 3β-гидрокси-Δ^5 стероидов в крови и моче после приема дексаметазона помогает отличить недостаточность 3β-гидроксистероид дегидрогеназы от вирилизирующей опухоли надпочечника.

Лечение этого состояния такое же, как и при других формах гиперплазии надпочечников (см. выше).

В. Недостаточность Р450с17, недостаточность 17α-гидроксилазы

Дефект 17α-гидроксилирования в сетчатой зоне надпочечников и в гонадах приводит к нарушению синтеза 17-гидроксипрогестерона и 17-гидроксипрегненолона, что в свою очередь ведет к дефициту кортизола и половых стероидов. Секреция в больших количествах кортикостерона и дезоксикортикостерона приводит к гипертензии, гипокалиемии и алкалозу. Повышенная секреция дезоксикортикостерона и возникающая вследствие этого гипертензия подавляют продукцию ренина и, соответственно, альдостерона. Клинически это проявляется 46, XY НПР, половым инфантилизмом, гипертензией и гипокалиемическим алкалозом.

Один и тот же ген на 10-й хромосоме кодирует надпочечниковую и гонадную Р450с17 гидроксилазу, а также 17,20-лиазу. Этот фермент катализирует 17-гидроксилирование прегненолона и прогестерона в 17-гидроксипрегненолон и 17-гидроксипрогестерон, а также превращение (лиаза) 17-гидроксипрегненолона в стероиды C_{19} — дегидроэпиандростерон — в надпочечниках и половых железах. Повреждения 17-гидроксилазной активности могут быть следствием дефектов стоп-кодон, нарушений считывания, делеций и миссенс мутаций.

Клинические проявления являются результатом дефектов стероидогенеза в надпочечниках и половых железах. У лиц женского пола отмечается нормальное строение внутренних структур и наружных гениталий, повышение концентраций гонадотропинов в период полового созревания и низкорениновая гипертензия вследствие АКТГ-индуцированного повышения секреции дезоксикортикостерона в сетчатой зоне надпочечников. Как следствие, повышение задержки соли и воды является причиной не только подъема артериального давления, но и гипокалиемии, подавления ренина и снижения секреции альдостерона. У этих пациентов имеется дефицит кортизола; однако избыточные концентрации минералокортикоидов и повышенное содержание кортикостерона предотвращают симптомы надпочечниковой недостаточности, за исключением стрессовых ситуаций. Терапия глюкокортикоидами, как и в случае с дефицитом 21-гидроксилазы, подавляет секрецию АКТГ и — таким образом — продукцию кортикостерона. Это способствует снижению артериального давления и восстановлению содержания калия. Этим пациентам требуется заместительная терапия стероидами, начиная с периода полового созревания. У пораженных лиц мужского пола с менее чем 25% активностью 17α-гидроксилазы нарушается продукция тестостерона фетальными яичками, что приводит к формированию женских или двойственных гениталий. Характерными признаками этого синдрома в подростковом возрасте являются половой инфантилизм, низкорениновая гипертензия и, часто, гипокалиемия.

Диагноз дефицита 17-гидроксилазной активности должен быть заподозрен в каждом случае 46, XY с женским или двойственным строением гениталий и у 46, XX с половым инфантилизмом, у которых к тому же имеется явная гипертензия, ассоциированная с гипокалиемическим алкалозом. Подтверждают диагноз высокие концентрации прогестерона, Δ^5-прегненолона, дезоксикортикостерона, кортикостерона и 18-гидроксикортикостерона в крови и повышение экскреции их метаболитов с мочой. У этих пациентов снижены активности ренина плазмы и секреция альдостерона.

Г. Синдром Смита–Лемли–Опица

Фенотипический спектр этого синдрома обычно включает микроцефалию, задержку умственного развития, птоз, микрогнатию, выраженную гипоспадию, микропенис, отставание в росте и, редко, надпочечниковую недостаточность. Строение наружных половых органов у пораженных 46, XY мальчиков может варьировать от нормального мужского до женского. Причиной этого синдрома является мутация гена стерол Δ^7-редуктазы, *DHCR7*, вызывающая дефицит холестерина. Диагноз ставится на основании клинической картины заболевания и подтверждается очень низкими концентрациями холестерина и повышенными концентрациями 7-дегидрохолестерина.

Подобные нарушения повреждают биосинтез тестостерона и эстрогенов преимущественно в половых железах.

Д. Недостаточность Р450с17 (дефицит 17,20-лиазы)

Фермент, кодируемый геном *P450c17*, опосредует 17-гидроксилирование прегненолона и прогестерона в 17-гидроксипрегненолон и 17-гидроксипрогестерон, а также отщепление $C_{17,20}$ цепей 17-гидроксипрегненолона с образованием ДГЭА. У человека превращение 17-гидроксипрогестерона в андростендион происходит на низком уровне. Описаны редкие пациенты, у которых имеется дефект только превращения стероидов C_{21} в стероиды C_{19}. В результате снижается синтез тестостерона и, как следствие, формируется у лиц мужского пола 46, XY НПР, а у лиц женского пола — гипергонадотропный гипогонадизм и «гигантские» кисты яичников. Сначала были описаны два пациента 46, XY НПР от родственных браков, с микропенисом, перинеальной гипоспадией, расщепленной мошонкой, слепым вагинальным отверстием и крипторхизмом. Введение чХГ привело к значительному повышению концентрации 17-гидроксипрогестерона в крови на фоне недостаточного повышения концентраций ДГЭА, андростендиона и тестостерона, что позволило поставить диагноз изолированной недостаточности 17,20-лиазы. Анализ гена *P450c17* у этих пациентов показал, что у одного была гомозиготная мутация ^{347}Arg→His, а у другого ^{348}Arg→Glu. В результате обеих этих мутаций происходило специфическое снижение активности 17,20-лиазы — фермента, кодируемого геном *P450c17*.

Затем был описан 46, XY пациент с дефицитом 17,20-лиазы и женским типом строения наружных гениталий. У пациентов с недостаточностью 17,20-лиазы имеются низкие циркулирующие концентрации тестостерона, андростендиона, ДГЭА и эстрадиола на фоне значительно повышенных концентраций прогестерона и 17-гидроксипрогестерона.

Диагноз подтверждается повышенным соотношением концентраций 17-гидрокси стероидов C_{21} к стероидам C_{19} (тестостерон, ДГЭА, Δ^5-андростендиол и андростендиол) после стимуляции АКТГ или чХГ, а также ДНК-анализом гена *P450c17*. Пациентам требуется заместительная терапия половыми стероидами, начиная с пубертата.

Е. Недостаточность 17β-гидроксистероид дегидрогеназы-3 (17β-ГСДЗ)

У человека реакцию 17β-гидроксистероид дегидрогеназы обеспечивают не менее 6 изоферментов. Последний этап биосинтеза тестостерона и эстрадиола в яичках заключается в редукции андростендиона до тестостерона и эстрона до эстрадиола при помощи 17β-гидроксистероид дегидрогеназы-3, НАДФ-зависимого микросомального фермента. Этот ген лоцируется на хромосоме 9q22 и экспрессируется преимущественно в яичках. Заметим в скобках, что 17β-ГСДЗ не экспрессируется в яичниках. Конверсия эстрона в эстрадиол медиируется ферментом 17β-ГСД1, который экспрессируется в гранулезных клетках яичников.

Мутации 17β-ГСДЗ являются причиной 46, XY НПР. При рождении у мальчиков с дефицитом 17β-ГСДЗ отмечается преимущественно женский или двойственный тип строения наружных гениталий, являющийся следствием дефицита тестостерона во время половой дифференцировки. У них имеются развитые мужские протоки, отсутствует мюллеровы структуры со слепым вагинальным отверстием и имеются интраабдоминальные или внутрипаховые яички. Точного объяснения сочетания у этих пациентов наличия вольфовых протоков с женским строением наружных гениталий пока не найдено. В период пубертата в результате периферической экстрагландулярной конверсии андростендиона в тестостерон при участии 17β-гидроксистероид дегидрогеназы-5 наступает прогрессивная вирилизация с гипертрофией клитора. Это часто сопровождается одновременным развитием гинекомастии. Содержание гонадотропинов.

андростендиона и эстрона в крови повышено, в то время как концентрации тестостерона и эстрадиола относительно низкие. У небольшого числа мальчиков постпубертатного возраста с гинекомастией и нормальным мужским строением гениталий описано предположительно позднее начало недостаточности 17β-ГСДЗ. Однако результаты генетического анализа представлены не были.

Анализ 17 пациентов с классической недостаточностью 17β-ГСДЗ, включая 4 случая из Сан-Франциско, выявили 14 мутаций гена *17β-ГСДЗ*. У 12 пациентов имелись гомозиготные мутации, у 4 — компаундные гетерозиготные и у 1 — предполагалась гетерозиготная. У большой когорты из сектора Газа была обнаружена мутация Arg[80]→Gln с частичной (15–20%) энзиматической активностью. Недостаточность 17β-ГСДЗ должна быть включена в дифференциальный диагноз в случаях: (1) 46, XY НПР с отсутствием мюллеровых протоков у лиц с нормальным синтезом глюкокортикоидов и минералокортикоидов; (2) 46, XY НПР с вирилизацией в пубертате, особенно если одновременно развивается гинекомастия. Диагноз недостаточности 17β-ГСДЗ подтверждается аномально высокими концентрациями эстрона и андростендиона в крови и повышенным соотношением концентраций андростендиона к тестостерону и эстрона к эстрадиолу до и после стимуляции чХГ.

Тактика ведения пациентов зависит от возраста в момент постановки диагноза, степени двойственности наружных гениталий, возможности хирургической коррекции, потенциальной фертильности и семейных и культурных особенностей, как это делается и при других формах 46, XY НПР. У пациентов, определенных в мужском поле, выполняется пластическая коррекция наружных половых органов, а для увеличения полового члена назначается до пубертата терапия тестостероном, которую продолжают и в период пубертата, это необходимо для подавления гипофизарной продукции гонадотропинов и последующего снижения продукции эстрона, которая приводит к развитию гинекомастии у нелеченых пациентов. У определенных в женском поле лиц проводится кастрация и в период полового созревания назначается заместительная терапия эстрогенами. У пораженных женщин нет аномалий строения гениталий или нарушения половой функции, так как 17β-ГСДЗ не экспрессируется в яичниках.

Преобладание изменения гендерного поведения с женского на мужской у пациентов с недостаточностью 17β-ГСДЗ встречается примерно так же, как и у пациентов с недостаточностью 5α-редуктазы-2. Оба эти состояния ассоциированы в пубертате со спонтанной вирилизацией пациентов, у которых не были удалены яички. В литературе суммированы данные больших когорт пациентов из районов, где на первое место поставлены преимущества мужчины в культурной жизни общества. Однако, если диагноз поставлен в раннем детстве, прежде чем родители примут окончательное решение об определении пола ребенка, они должны быть полностью информированы о возможности изменения гендерной роли ребенка.

Дефекты андроген-зависимых тканей-мишеней

Недавно был выяснен сложный механизм действия стероидных гормонов на клеточном уровне (рис. 15.16, см. также главу 2 и 13). Свободный тестостерон проникает в клетку-мишень и подвергается 5α-редукции до ДГТ. ДГТ связывается с внутриклеточным андрогенным рецептором, индуцирует конформационные изменения, которые стимулируют выброс белков теплового шока, ядерный транспорт, димеризацию и связывание со специфическими для гормонов ответными элементами ДНК. Это инициирует транскрипцию, трансляцию и синтез белков, которые осуществляют андрогенное действие. Недостаточный андрогенный эффект в органе-мишени и, соответственно, формирование 46, XY НПР могут быть связаны с аномалиями активности 5α-редуктазы, трансформации комплекса стероид–рецептор, рецепторного связывания ДГТ, связывания комплекса рецептор–лиганд с ДНК, транскрипционных корегуляторов, транскрипции, экспортации или трансляции.

Резистентность конечных точек приложения андрогенов (дефекты андрогенных рецепторов)

А. Синдром полной резистентности (нечувствительности) к андрогенам и его варианты

Синдром полной резистентности (нечувствительности) к андрогенам характеризуется кариотипом 46, XY, билатериальными яичками, отсутствием или гипоплазией вольфовых протоков, женским типом строения наружных половых органов с недоразвитыми малыми половыми губами и клитором, слепо оканчивающимся влагалищем

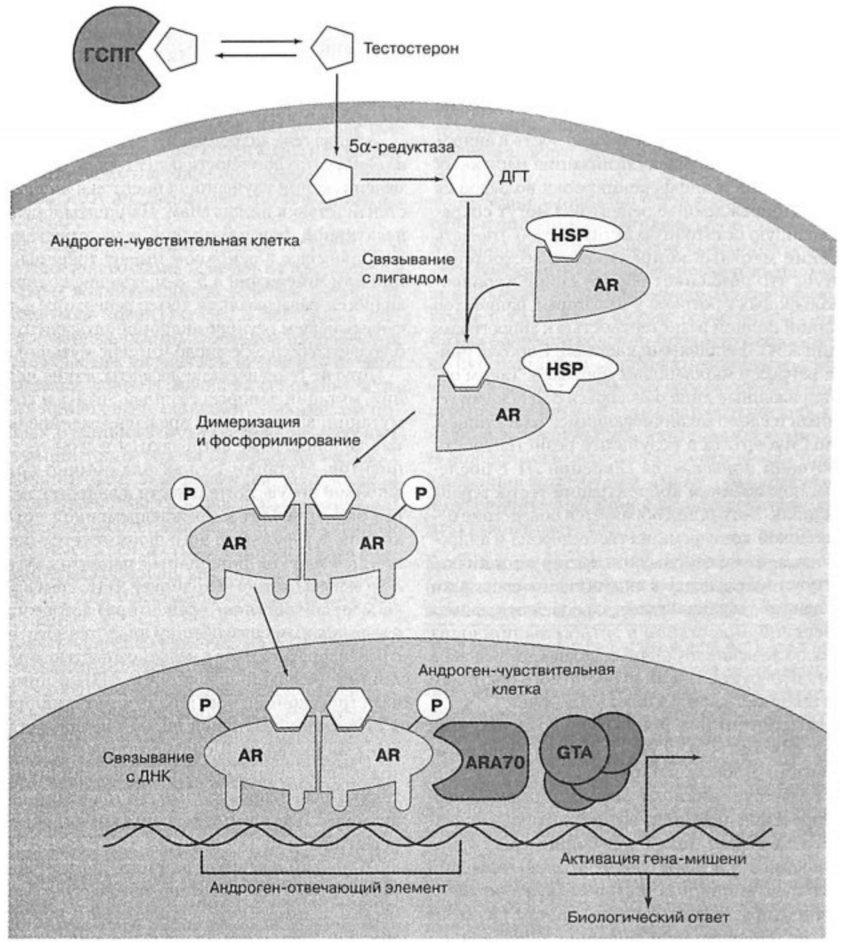


Рис. 15.16. Схематическое представление предполагаемого механизма действия тестостерона на клетки-мишени. Тестостерон проникает в клетку, где либо происходит 5α-редукция до дигидротестостерона (ДГТ), либо ароматизируется в эстрадиол (E_2). Дигидротестостерон в цитоплазме связывается с андрогенным рецептором (AR) и «активирует» его выделением хит-шок-протеинов (HSP). Активированный комплекс AR транслоцируется затем в ядро, где связывается: как димер со специфическими элементами гормонального ответа на ДНК, а как мономер — с коактиваторами, инициирующими транскрипцию, трансляцию и синтез белков, что формирует последующие андрогенные эффекты. (Перерисовано и модифицировано из *Feldman B.:* The development of androgen-independent prostate cancer. Nat Rev Cancer. 2001; 1: 34.)

и отсутствующими или рудиментарными мюллеровыми производными (33%). Во время пубертата развиваются характерные женские вторичные половые признаки, однако менархе не наступает. Лобковое и подмышечное оволосение обычно редкое и у одной трети пациентов полностью отсутствует. Пациентки обычно выше среднего женского роста (средний рост пациенток 162,3 см).

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

У некоторых пациентов отмечается вариант заболевания, при котором наблюдается некоторое увеличение клитора. В период пубертата у них, помимо развития груди и женского строения, может наблюдаться умеренная вирилизация.

Во время эмбриогенеза резистентность к андрогенам предотвращает маскулинизацию наружных половых органов и дифференцировку вольфовых протоков. Поврежденные рецепторы могут сохранять некоторую остаточную активность и отвечать на высокие местные концентрации тестостерона in vivo, что объясняет обнаружение производных вольфовых протоков у некоторых пациентов с очевидной полной резистентностью к андрогенам. Секреция АМГ фетальными клетками Сертоли приводит к регрессу мюллеровых протоков. Таким образом, пораженные лица рождаются с женскими гениталиями и слепо заканчивающимся влагалищем. В период пубертата в результате резистентности к андрогенам повышается секреция ЛГ с последующим повышением концентраций тестостерона и эстрадиола. Эстрадиол образуется вследствие периферической конверсии из тестостерона и андростендиона, а также напрямую секретируется яичками. Нечувствительность к андрогенам в сочетании с повышенной тестикулярной секрецией эстрадиола и конверсией андрогенов в эстрогены приводит к развитию женских вторичных половых признаков во время пубертата. Время пубертатного ростового скачка такое же, как и у здоровых девочек.

Ген андрогенного рецептора локализуется на X-хромосоме между Xq11 и Xq13. Ген состоит из восьми экзонов, пронумерованных от 1 до 8. Экзон 1 кодирует аминокислотный терминальный конец протеина андрогенного рецептора, и считается, что он играет роль в регуляции транскрипции. Экзоны 2 и 3 кодируют ДНК-связывающий сегмент типа «цинковые пальцы» белка адрогенного рецептора. 5'-часть экзона 4 носит название шарнира и участвует в связывании с ядром клетки. Экзоны 5–8 специфичны карбоксильному терминальному концу андрогенного рецептора, который является андроген-связывающим доменом. Ген содержит 8 сериновых остатков, которые могут быть фосфорилированы, 3 лизиновых остатка, которые могут быть ацетилированы, и 2 лизиновых остатка, которые могут быть сумойлированы. Описано более 600 мутаций андрогенного рецептора.

У пациентов с полной нечувствительностью к андрогенам может быть гетерогенность в отношении связывания ДГТ с андрогенным рецептором. Описаны рецептор-негативные и рецептор-позитивные пациенты с такими качественными дефектами рецептора, как термолабильность, нестабильность и нарушение связывающей способности, а также пациенты с почти нормальным связыванием.

Анализ гена андрогенного рецептора пролил свет на основу гетерогенности рецепторной функции, отмеченную при изучении пациентов с полной резистентностью к андрогенам. Пациенты с рецептор-негативной формой полной нечувствительности к андрогенам в основном имеют точечные мутации или замещения в 5–8-м экзонах, кодирующих андроген-связывающий домен рецептора; в лиганд-связывающем регионе андрогенного рецептора наблюдается большое число миссенс мутаций.

Другие генетические дефекты, такие как делеции, мутации донорского сплайс-сайта и точечные мутации, вызывающие преждевременное окончание кодонов, реже встречаются в этой группе пациентов. Мутации 1-го экзона обычно приводят к полной нечувствительности к андрогенам; почти все они приводят к преждевременной остановке кодона, в результате чего формируется неполноценный нефункциональный рецептор. Мутации 3-го экзона (который кодирует ДНК-связывающий сегмент андрогенного рецептора) ассоциируются с нормальным связыванием андрогенного лиганда с рецептором, однако с невозможностью комплекса лиганд–рецептор связаться с ДНК и инициировать транскрипцию мРНК. Эти мутации приводят к рецептор-позитивной полной нечувствительности к андрогенам. Фенотип пораженных пациентов обычно коррелирует с исследованиями андрогенных рецепторов in vitro и с транскрипционной активностью комплекса лиганд–андрогеновый рецептор.

К другим факторам, которые играют роль в вариантах генотипа-фенотипа, можно отнести соматический мозаицизм, транскрипционные корегуляторные протеины и другие «модифицирующие» гены. Соматические мутации — мутации, которые происходят после формирования зиготы — приводят к наличию как нормальных, так и мутированных андрогеновых рецепторов. Вследствие наличия нормальных рецепторов, у таких пациентов в период пубертата может наступить вирилизация, даже если в детстве у них была явная клиническая картина полной нечувствительности к андрогенам.

Диагноз полной нечувствительности к андрогенам может быть заподозрен на основании клинических особенностей. До пубертата диагноз можно предположить у фенотипических девочек с образованиями, напоминающими яички, в паховых каналах или половых губах. Примерно 1% женщин с паховыми грыжами имеют резистентность к андрогенам. В постпубертатном возрасте у пациентов отмечается первичная аменорея, нормальное развитие молочных желез и отсутствующее или редкое лобковое или подмышечное оволосение. Ручной осмотр или УЗИ подтверждает отсутствие шейки и тела матки.

Полную и неполную формы резистентности к андрогенам необходимо отличать от других форм 46, XY НПР, возникающих вследствие дефицита андрогенов или 5α-редуктазы. В настоящее время нет доступных, быстрых методов определения чувствительности к андрогенам in vivo или in vitro. Предположить диагноз можно на основании клинических проявлений, семейного анамнеза и повышенных базальных и чХГ-стимулированных концентраций тестостерона на фоне нормальных концентраций ДГТ. У новорожденных с полной нечувствительностью к андрогенам не наблюдается повышения содержания ЛГ и тестостерона, и у них не отмечается постнатального подъема концентраций этих гормонов, как это бывает у здоровых детей и у лиц с неполной чувствительностью к андрогенам.

Недостаточное снижение содержания глобулина, связывающего половые стероиды, после приема анаболического стероида станозола было предложено использовать в качестве биологического теста на резистентность к андрогенам. Однако имеется совсем немного данных, подтверждающих возможность его использования. Кроме того, у ряда пациентов с неполной нечувствительностью к андрогенам результаты теста могут быть такие же, как у здоровых лиц. Было также предложено использовать повышение концентраций АМГ в качестве маркера андрогенной нечувствительности и андрогенного дефицита, однако этот гормон может быть повышен и при других формах 46, XY НПР. Высокой диагностической точностью обладает использование определения связывающей способности андрогенов и трансактивации, однако это длительные, трудоемкие и не повсеместно доступные методы. Анализ мутаций гена андрогенного рецептора в настоящее время доступен во многих коммерческих лабораториях.

У маленьких детей с неопределенными гениталиями, вопрос определения пола которых достаточно сложен, мы проводим клиническое исследование: введение тестостерона энантата в масляном растворе внутримышечно каждые 4 недели в течение 3 месяцев, это помогает оценить чувствительность к андрогенам и определить возможности дальнейшего роста полового члена. При сохранной чувствительности к андрогенам после такого курса лечения длина полового члена увеличивается не менее чем на 1 см.

Лечение пациентов с полной нечувствительностью к андрогенам заключается в подтверждении и закреплении их женской половой идентификации. В связи с повышенным риска гонадных неоплазий показана кастрация — не имеет значения до или после пубертата. В случае соматического мозаицизма более оправданно проводить гонадэктомию до пубертата, чтобы избежать возможной вирилизации в период полового созревания. У пациентов, перенесших орхиэктомию, в пубертате необходимо начинать заместительную терапию эстрогенами. В большинстве случаев хирургическая пластика влагалища не требуется. При необходимости можно увеличить влагалище дилатацией при помощи пластикового муляжа.

Б. Синдром частичной резистентности (нечувствительности) к андрогенам и его варианты (синдром Рейфенштейна)

У пациентов с частичной нечувствительностью к андрогенам отмечается широкий спектр фенотипических проявлений в зависимости от степени маскулинизации. Во время рождения наружные гениталии могут варьировать от неопределенных со слепо заканчивающимся влагалищем до гипопластичных мужских. Существует вариабельность маскулинизации пораженных мужчин даже среди родственников. Производные мюллеровых протоков отсутствуют, и присутствуют производные вольфовых протоков, но они обычно гипопластичны. Во время пубертата наступает слабая вирилизация, появляется лобковое и подмышечное оволосение, часто развивается гинекомастия. Наиболее распространенный фенотип в постпубертате — мужской, с перинеоскротальной гипоспадией и гинекомастией. Лобковое и подмышечное оволосение обычно нормальное. Яички обычно остаются небольших размеров и наблюдается азооспермия как следствие недоразвития герминальных клеток. В детстве отмечаются повышенные концентрации ЛГ и тестостерона, чего не бывает у пациентов с полной андрогенной нечувствительностью. После пубертата, как и у пациентов с полной нечувствительностью

к андрогенам, отмечаются повышенные концентрации ЛГ, ФСГ, тестостерона и эстрадиола. Тем не менее, несмотря на повышенные концентрации эстрадиола, выраженность феминизации этих пациентов меньше по сравнению с тем, как это бывает при полной нечувствительности к андрогенам.

Исследование андрогенных рецепторов у этих пациентов обычно позволяет увидеть качественные или количественные аномалии связывания андрогенов. Очевидно, что мутации, приводящие к частичному снижению действия андрогенов, будут причиной неполной вирилизации. Как уже отмечалось выше, наилучшей корреляцией с фенотипом обладает степень нарушения транскрипционной активности комплекса лиганд–андрогенный рецептор. Широкий спектр различных мутаций может приводить к одному и тому же фенотипу, а специфическая мутация может быть ассоциирована с разным фенотипом у пораженных пациентов. В общем к частичной (а не полной) нечувствительности к андрогенам чаще приводят точечные мутации, в результате которых происходит замена аминокислот. Deeb с соавт. изучили 111 пациентов с частичной нечувствительностью к андрогенам. Из 111 пациентов, ДНК которых была изучена, мутации были определены только у 27 (24%). У большинства пациентов с найденными мутациями имелось нарушение связывания ДГТ с андрогенным рецептором. Исследователи подтвердили, что фенотип очень вариабелен и не зависит от генотипа. Перед окончательным определением пола в раннем детстве всем пациентам с верифицированной частичной нечувствительностью к андрогенам необходимо проводить пробное лечение тестостероном, особенно в случае соматического мозаицизма, когда могут присутствовать нормальные рецепторы к андрогенам. Из-за «частичной» чувствительности к андрогенам этим пациентам могут потребоваться более высокие дозы андрогенов по сравнению с обычными, так как было показано, что в ряде случаев они отвечают на высокие дозы тестостерона. Если принято решение растить ребенка в женском поле, следует выполнить до пубертата гонадэктомию, чтобы избежать возможного риска вирилизации в период полового созревания. Данные о длительном наблюдении пациентов с частичной нечувствительностью к андрогенам свидетельствуют, что многие пациенты недовольны своих полом, независимо от того, в женском или мужском поле они воспитаны. Bouvettier с соавт. отметили, что у лиц, воспитанных в мужском поле, часто наблюдается существенное снижение всех аспектов сексуальной функции.

Андрогенная резистентность у мужчин с нормальным строением наружных гениталий

Частичная нечувствительность к андрогенам описана у бесплодных мужчин с нормальным мужским фенотипом, у которых часто развивается гинекомастия. У некоторых из них имеются нормальные концентрации ЛГ и тестостерона, что отличает их от пациентов с нечувствительностью к андрогенам. Бесплодие может быть единственным проявлением андрогенной нечувствительности у этих нормальных во всех остальных отношениях мужчинах. В одной пораженной семье имелось 5 фенотипических мужчин с гинекомастией и малым пенисом. Концентрации тестостерона были повышены, и было выявлено небольшое качественное нарушение связывания лиганда. Фертильность была документирована у 4 из этих 5 пациентов. Это наиболее мягкий вариант нечувствительности к андрогенам.

Дефекты метаболизма тестостерона в периферических тканях; недостаточность 5α-редуктазы-2 (псевдовагинальная перинеоскротальная гипоспадия)

Нарушение конверсии тестостерона в ДГТ является причиной уникального 46, XY НПР. Фенотипически эти пациенты могут варьировать от лиц с микропенисом до пациентов с псевдовагинальной перинеоскротальной гипоспадией. При рождении у пациентов с наиболее выраженным поражением наблюдается маленький пенис с гипоспадией, хорда, расщепленная мошонка и урогенитальный синус, открывающийся в промежности. Присутствует слепо заканчивающееся влагалище, которое открывается или в урогенитальный синус, или около уретры, сразу после уретрального отверстия. Яички находятся в паховых каналах или половых губах. Мюллеровы структуры отсутствуют, вольфовы протоки хорошо дифференцированы. В период полового созревания происходит вирилизация; меняется на более грубый голос, увеличивается мышечная масса, увеличивается половой член. Расщепленная мошонка становится складчатой и пигментированной. Яички увеличиваются и опускаются в лабиоскротальные складки, и может начаться сперматогенез. Гинекомастии у этих пациентов не наблюдается. Можно отметить отсутствие акне, залысин и оволосения на теле и конечностях. Отличительной особенностью этой формы мужского псевдогермафродитизма является описанная смена гендерной идентификации с женской на мужскую в период пубертата.

После начала полового созревания, у пациентов с недостаточностью 5α-редуктазы-2 имеются нормальные или повышенные концентрации тестостерона и слегка повышенные концентрации ЛГ в крови. Очевидно, недостаточная 5α-редукция тестостерона в ДГТ в критические фазы мужской половой дифференцировки во время внутриутробного развития приводит к неполной маскулинизации урогенитального синуса и наружных гениталий, при этом тестостерон-зависимые вольфовы структуры развиваются нормально. У лиц с гипоспадией и/или микропенисом описаны частичные или умеренные формы недостаточности 5α-редуктазы. У трех сиблингов мужского пола из Швеции, имевших компаундную гетерозиготную недостаточность 5α-редуктазы-2, отмечалась гипоспадия, скорректированная в младенчестве, и два из них были впоследствии фертильны.

Недостаточность 5α-редуктазы-2 наследуется по аутосомно-рецессивному типу, и отмечается генетическая гетерогенность этого энзиматического дефекта. Имеется два типа пораженных лиц: те, у которых отсутствует активность фермента, и те, у которых она определяется, но нестабильна. Два гена катализируют превращение тестостерона в ДГТ, и они названы тип 1 и тип 2. Фермент 1-го типа не экспрессируется у плода, но экспрессируется в коже постнатально до возраста 2–3 лет, и затем остается на низком уровне до пубертата. В гене 1-го типа не описано мутаций. Изофермент 2-го типа является энзимом, обнаруживаемым в коже гениталий плода, мужских добавочных железах и простате. У пациентов с недостаточностью 5α-редуктазы имеется дефицит фермента, для которого оптимальным является pH 5,5 (тип 2). Ген, кодирующий этот фермент, содержит 5 экзонов и локализуется на хромосоме 2, участок p23. Описано много различных мутаций, включающих делеции, нонсенс, дефекты сплайсинга и наиболее распространенные миссенс мутации. Две трети пациентов являются гомозиготными по одной мутации, а остальные — компаундные гетерозиготы. Было выдвинуто предположение, что значительная вирилизация, отмечающаяся в пубертате, несмотря на ее отсутствие во внутриутробный период, может быть следствием экспрессии и функционирования гена 1-го типа в период полового созревания, что приводит к продукции такого количества ДГТ в периферических тканях, которое является достаточным для индукции роста полового члена и других проявлений маскулинизации.

Недостаточность 5α-редуктазы-2 нужно заподозрить в случаях мужского псевдогермафродитизма, при которых имеется слепое влагалище, а также у мужчин с гипоспадией и микрофаллосом. Диагноз подтверждается обнаружением аномально высокого соотношения как базальных, так и чХГ-стимулированных концентраций тестостерона и ДГТ. К другим особенностям, подтверждающим диагноз, особенно у новорожденных, относится повышенное соотношение 5β:5α метаболитов стероидов C_{21} и C_{19} в моче. В некоторых лабораториях можно также исследовать уровень активности 5α-редуктазы в культуре клеток кожи гениталий и определить степень конверсии введенного меченого тестостерона в ДГТ in vivo.

Особенно важна ранняя диагностика этого состояния. Учитывая особенности развития данного заболевания, показана идентификация в мужском поле, лечение ДГТ или высокими дозами тестостерона необходимо для инициации увеличения полового члена. Коррекция гипоспадии должна проводиться в младенчестве или раннем детстве. У пациентов, которым диагноз был поставлен позже, у которых после пубертата имеется женская идентификация пола, методами выбора лечения остаются пластика гениталий, профилактическая орхиэктомия и заместительная терапия эстрогенами.

Дисгенетичные 46, XY НПР (гениталии без определенного типа строения вследствие дисгенезии гонад)

Формирование двойственного типа строения наружных и внутренних гениталий и образование урогенитального синуса может быть результатом нарушения гонадогенеза яичек. Нарушение гонадогенеза и, следовательно, нарушение вирилизации отмечается у пациентов с 45, X/46, XY мозаицизмом, структурными аномалиями Y-хромосомы и различными формами дисгенезии гонад. Пациенты с 46, XY дисгенезией гонад классифицируются в зависимости от вида нарушения половой дифференцировки, однако являются одной из подгрупп мужского псевдогермафродитизма. 46, XY дисгенезия гонад ассоциирована с делецией и мутацией

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

гена *SPY* на Y-хромосоме, дупликацией гена *DAX1* (*AHC*) на X-хромосоме, дупликацией *WNT4* на хромосоме 1 и делециями на хромосоме 9p- (*DMRT1, 2*) или 10q-. Кроме того, к дисгенетичным 46, XY НПР приводят мутации SOX9 (кампомелическая дисплазия), DHCR7 (синдром Смита–Лемли–Опица) и XH2 (синдром ATR-X: X-сцепленная талассемия, задержка умственного развития, маленькие яички и двойственный тип строения гениталий) (см. выше).

Вследствие гетерозиготных мутаций супрессорного гена опухоли Вильмса дисгенетичный мужской псевдогермафродитизм возникает в ассоциации с рано проявляющимися дегенеративными заболеваниями почек и гипертензией, а также с опухолью Вильмса (синдром Денис–Драша), или с более поздними заболеваниями почек и повышенным риском развития гонадобластом из стековых гонад (синдром Фрейзера). При синдроме Дениса–Драша мутации чаще всего обнаруживаются в экзоне 9 гена *WT1*. При синдроме Фрейзера мутации происходят в донорском сплайс-сайте интрона 9, что ведет к обратному соотношению KTS+ (лизин-треонин, серин)/KTS- изоформ белка WT1 в клетках-мишенях. У пациентов с делецией гена *WT1* имеется синдром WARG, и гениталии могут быть двойственные или мужские гипопластичные, включая расщепление мошонки, гипоспадию и крипторхизм.

С 46, XY дисгенезией гонад ассоциированы мутации гена, кодирующего SF-1. Аналогично мышам «knockout», пораженные лица XY имеют стековые гонады с женской половой дифференцировкой и тяжелой надпочечниковой недостаточностью, проявляющейся в неонатальном периоде. Тем не менее у человека в таких случаях обнаруживаются гетерозиготные мутации (присутствующие только в одной аллели гена *SF-1*) и сохранена секреция гонадотропинов (в то время как у «knockout» мышей имеется гомозиготная мутация Sf-1 и недостаточность гонадотропинов). Была обнаружена гомозиготная мутация SF-1 с вышеописанным фенотипом, однако обследованные гетерозиготные члены семьи были здоровы. Гетерозиготная мутация SF-1 была описана в случае 46, XY дисгенезии гонад с нормальной функцией надпочечников. Эти последние случаи позволяют предположить, что тестикулярная дифференцировка является более дозозависимой по сравнению с надпочечниковым онтогенезом. У 46, XX женщин с гетерогизотными мутациями наблюдается надпочечниковая недостаточность и нормальная овариальная функция.

Синдром тестикулярной регрессии (синдром исчезнувших яичек, XY-агонадизм, синдром рудиментарных яичек, врожденная анорхия)

Прекращение тестикулярной функции во время критических периодов мужской половой дифференцировки приводит к различным клиническим синдромам в зависимости от того, когда прервалась функция яичек. С одной стороны клинического спектра этих гетерогенных состояний так называемая XY-дисгенезия гонад — пациенты 46, XY, у которых тестикулярная функция прекратилась до 8-й недели гестации, и в результате чего сформировались наружные и внутренние гениталии по женскому типу. С другой стороны — пациенты с «анорхией» или «исчезнувшими яичками», у которых яички были поражены на поздних этапах гестации. У этих пациентов абсолютно нормальная мужская дифференцировка наружных и внутренних гениталий, однако ткань гонад отсутствует.

Диагноз анорхии необходимо исключать у всех мужчин с крипторхизмом. Полезным тестом для оценки функциональной активности клеток Лейдига является введение чХГ, 1000–2000 ед/м^2 внутримышечно через день в течение 2 недель (всего 7 инъекций). Если клетки Лейдига присутствуют, в препубертатном возрасте отмечается подъем концентрации тестостерона от менее чем 20 нг/дл (0,69 нмоль/л) до более чем 200 нг/дл (6,9 нмоль/л).

У детей в возрасте до 4 лет и после 10 лет чувствительным показателем отсутствия ткани гонад являются повышенные концентрации ФСГ. Для определения отсутствия клеток Сертоли и, соответственно, анорхии полезным является определение концентраций АМГ и ингибина.

Для диагностики отсутствия обратной связи гонад с гипоталамусом и гипофизом можно использовать тест с внутривенным введением 100 мг ГнРГ. У детей с агонадизмом отмечается более выраженное повышение концентраций ЛГ и ФСГ по сравнению с детьми препубертатного возраста с нормальной функцией гонад. У пациентов с высокими концентрациями гонадотропинов и отсутствием ответа тестостерона после введения чХГ обычно не удается найти ткань яичек при хирургических вмешательствах (см. также главу 13).

Синдром персистирования мюллеровых протоков (дефекты синтеза, секреции или чувствительности к антимюллерову гормону)

Этот синдром, встречающийся только у мужчин и наследующийся по аутосомно-рецессивному типу, характеризуется наличием нормальной мужской половой дифференцировки наружных гениталий и одновременно сохранением производных мюллеровых протоков. Причинами сохранности мюллеровых производных могут быть либо нарушение синтеза АМГ в клетках Сертоли, либо дефекты ответа органа-мишени на АМГ. Ген, кодирующий АМГ, располагается на хромосоме 19; причиной заболевания являются многие варианты мутаций гена АМГ, а также гена, кодирующего рецептор АМГ. У лиц с мутациями рецептора АМГ имеются сохранные мюллеровы структуры, несмотря на нормальное или высокое содержание АМГ в крови. Лечение заключается в удалении мюллеровых структур.

Ятрогенные химикаты

За последние 50 лет было отмечено увеличение частоты нарушения развития и функционирования урогенитального тракта у мужчин. Была выдвинута гипотеза, что увеличение частоты встречаемости репродуктивных аномалий, наблюдаемых у мужчин, связано с увеличением воздействия «эстрогенов», содержащихся в продуктах — как натуральных, так и химического происхождения — во время внутриутробного периода. Было продемонстрировано на грызунах, что p, p'-DDE (дихлородифенилдихлороэтилен) — основной и постоянный метаболит DDT — связывается с андрогеновыми рецепторами и ингибирует андрогенную функцию. Необходимо проводить дальнейшие исследования для оценки содержания различных химических и гормональных веществ в окружающей среде, а также рисков их воздействия на формирование аномалий репродуктивной системы.

НЕКЛАССИЧЕСКИЕ ФОРМЫ НАРУШЕНИЯ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ У МУЖЧИН

Гипоспадия

Гипоспадия является одной из наиболее распространенных врожденных аномалий. В США частота гипоспадии составляет 1 случай на 125 живорожденных мальчиков. Это состояние часто сопровождается вентральным искривлением полового члена и его изгибом вниз, так называемой хордой. Аберрантное отверстие уретры может открываться в любом месте нижней поверхности полового члена: пеноскротально (у основания ствола пениса), скротально или даже на промежности.

Этиология гипоспадии многофакторна, и в патогенезе играют роль как генетические факторы, так и факторы окружающей среды. Недостаточная вирилизация мужских наружных половых органов может быть результатом субнормальной продукции или действия тестостерона в органах-мишенях плода. Таким образом, дисгенетичный мужской псевдогермафродитизм с различными вариантами гипоспадии и другими генитальными аномалиями может возникнуть вследствие мутаций генов *WT-1*, *SOX9*, *SRY* и *DHH*. Нечастыми причинами гипоспадии являются мутации генов, которые кодируют стероидогенные ферменты (например, 3β-ГСД, 17,20-лиаза) или которые повреждают действие андрогенов и ведут к частичной нечувствительности к андрогенам или недостаточности 5α-редуктазы-2. В большинстве случаев изолированной гипоспадии при отсутствии других генитальных аномалий этиология заболевания остается неясной. Несмотря на тщательный и подробный цитогенетический, гормональный и молекулярный анализ, Albers с соавт. установили этиологию заболевания только у 12 из 33 пациентов со скротальной или перинеоскротальной гипоспадией. Среди них были 3 пациента с синдромом Дениса–Драша, 2 — с частичной нечувствительности к андрогенам, 2 — с истинным гермафродитизмом и 1 — с недостаточностью 5α-редуктазы. Holmes с соавт. обследовали 68 пациентов с изолированной гипоспадией, и ни у одного не обнаружили дефекты стероидных ферментов. Таким образом, для пациентов, у которых гипоспадия не сопровождается крипторхизмом или другими аномалиями гениталий, не характерны дефекты биосинтеза андрогенов. Гипоспадия является также компонентом некоторых дисморфичных синдромов, таких как синдром Смита–Лемли–Опица (дефект синтеза холестерина) или кисте-стопо-генитальный синдром вследствие мутации HOX13.

Появление гипоспадии у плода связано с некоторыми отцовскими и материнскими факторами риска. К ним относятся субфертильность и/или генитальные аномалии отца, возраст матери и воздействие на плод оральных прогестинов или комбинации эстрогенов с прогестинами. Увеличение частоты гипоспадии было также отмечено среди детей.

зачатых методом экстракорпорального оплодотворения. Хотя возможно, что в этой группе пациентов также играли роль возраст матери, субфертильность отца и прием матерью прогестинов.

Анализ международных демографических тенденций в отношении гипоспадии показывает, что ее частота широко варьирует в различных странах. Недавно Boisen, Skakkebaek с соавт. обследовали 1072 датских ребенка и частота встречаемости гипоспадии в Дании составила 4,6%, что значительно выше частоты встречаемости в других скандинавских странах, особенно в Финляндии, где этот показатель не менялся с 1970 до 1991 гг. Гипоспадия была ассоциирована с отставанием внутриутробного роста (маленький для гестационного возраста), низким весом плаценты и повышенными концентрациями ФСГ в 3 мес. Мутации андрогеновых рецепторов обнаружены не были, а повторы CAG в андрогеновых рецепторах являются нормальными для датской популяции. Было сделано предположение, что ведущую роль играют факторы окружающей среды, однако нет достаточных данных о воздействии окружающей среды и различном содержании этих факторов в разных странах.

Микропенис

Микропенис без гипоспадии является проявлением гетерогенной группы расстройств; наиболее распространенной причиной является фетальная недостаточность тестостерона. В редких случаях микропенис связан с недостаточностью 5α-редуктазы или умеренными дефектами андрогенных рецепторов (табл. 15.6). У плода мужского пола человека синтез тестостерона фетальными клетками Лейдига во время критического периода мужской дифференцировки (8–12-я недели) находится под контролем плацентарного чХГ. Во второй половине гестации, модулирует фетальный синтез тестостерона клетками Лейдига и, соответственно, влияет на рост и созревание полового члена гипофизарный ЛГ плода. Таким образом, при рождении у мальчиков с врожденным гипопитуитаризмом, а также изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом и «поздней» фетальной тестикулярной регрессией могут наблюдаться нормальная дифференцировка наружных гениталий и микропенис (длина пениса менее 2,5 см) (табл. 15.7). У пациентов с гипоталамическим гипопитуитаризмом или гипофизарной аплазией могут быть тяжелые гипогликемии, желтуха, вследствие гигантоклеточного гепатита, и краниофасциальные дефекты.

Таблица 15.6. Этиология микропениса[1]

I. Дефицит секреции тестостерона
- А. Гипогонадотропный гипогонадизм
 1. Изолированный, в том числе и синдром Каллмана
 2. Ассоциированный с другими видами гипофизарной недостаточности
 3. Синдром Прадера–Вилли
 4. Синдром Лоуренса–Муна–Бидля
 5. Синдром Барда–Бидля
 6. Синдром Рада
- Б. Первичный гипогонадизм
 1. Анорхия
 2. Синдром Клайнфельтера и синдромы многих Х
 3. Дисгенезия гонад (неполная форма)
 4. Дефект рецепторов ЛГ (неполная форма)
 5. Генетические дефекты стероидогенеза тестостерона (неполные формы)
 6. Синдром Нунан
 7. Синдром тестикулярной дисгенезии
 8. Трисомия 21
 9. Синдром Робиноу

II. Нарушение чувствительности к тестостерону
- А. Недостаточность ГР/ИРФ-1
- Б. Дефект андрогеновых рецепторов (неполные формы)
- В. Недостаточность 5α-редуктазы (неполная форма)
- Г. Фетальный гидантоиновый синдром

III. Аномалии развития
- А. Афаллия
- Б. Экстрофия клоаки

IV. Идиопатическая

V. Ассоциированная с другими врожденными аномалиями

[1] Источник: *Bin Abbas et al.:* Congenital hypogonadotropic hypogonadism and micropenis: effect of testosterone treatment on adult penile size — Why sex reversal is not indicated. J pediatr. 1999; 134: 570.

После тщательной оценки функции аденогипофиза (т.е. определения содержания пролактина, ГР, АКТГ, кортизола, ТТГ, тироксина и гонадотропинов) необходимо незамедлительно назначить заместительную терапию. Всем пациентам с микропенисом перед окончательным определением пола необходимо проводить пробное лечение тестостероном. У пациентов с микропенисом вследствие внутриутробной недостаточности тестостерона — из-за гонадотропной недостаточности или первичного поражения яичек — в ответ на курс лечения тестостерона энантатом 100 мг/м² (25 мг)

Таблица 15.7. Нормальные значения длины выпрямленного полового члена

Возраст	Длина (см) (среднее ± SD)
Новорожденные: 30 нед.[1]	2,5 ± 0,4
Новорожденные: доношенные[1]	3,5 ± 0,4
0–5 мес.[2]	3,9 ± 0,8
6–12 мес.[2]	4,3 ± 0,8
1–2 года[2]	4,7 ± 0,8
2–3 года[2]	5,1 ± 0,9
3–4 года[2]	5,5 ± 0,9
5–6 лет[2]	6,0 ± 0,9
10–11 лет	6,4 ± 1,1
Взрослые[3]	12,4 ± 2,7

[1] Данные Feldman и Smith (1975); см. данные о нормальных значениях длины полового члена у недоношенных детей, рожденных между 24-й и 36-й неделями гестации, у Tulanhar с соавт. (1998).

[2] Данные Schonfeld и Beebe (1942).

[3] Данные Wessels с соавт. (1996).

Источник: *Bin Abbas et al.:* Congenital hypogonadotropic hypogonadism and micropenis: effect of testosterone treatment on adult penile size — Why sex reversal is not indicated. J pediatr. 1999; 134: 79.

внутримышечно ежемесячно в течение 3 месяцев отмечается увеличение длины пениса в среднем на 2 см (см. рис. 15.17). Длительное исследование 8 мужчин, которые наблюдались в нашей клинике с микропенисом вследствие гипогонадотропного гипогонадизма, показало, что внутриутробный дефицит тестостерона не препятствует реакции пениса в ответ на лечение тестостероном в раннем детском или пубертатном возрасте. У всех пациентов, получавших 1 короткий предварительный курс лечения тестостероном или более в младенчестве или детстве и затем адекватные дозы заместительной терапии в подростковом возрасте, конечная длина пениса соответствовала нормальным величинам для взрослых мужчин. Более того, у этих пациентов была мужская гендерная идентификация, эрекции, эякуляция и оргазм (табл. 15.8). Мы не нашли клинических, психологических или физиологических показаний для перемены пола мужчин с микропенисом вследствие снижения внутриутробной секреции тестостерона с мужского на женский.

Полное отсутствие полового члена является редкой аномалией. Уретра открывается на промежности или в прямую кишку. Ранее проводилось определение в женском поле, кастрация и пластическая реконструкция гениталий и уретры; однако в настоящее время эта агрессивная тактика оспаривается

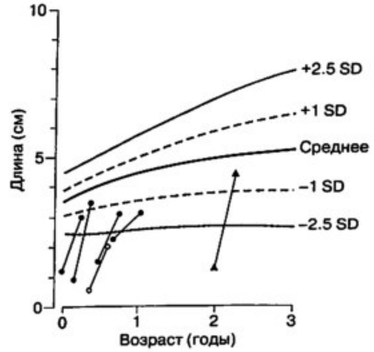


Рис. 15.17. Увеличение длины полового члена в ответ на 3-месячный курс лечения тестостероном у шести пациентов с микрофаллосом. Пациенты в возрасте менее 2 лет. Каждый пациент получал тестостерон энантан 25 мг внутримышечно ежемесячно в течение 3 месяцев. Линии, проведенные между двумя темными треугольниками и двумя светлыми кружочками, показывают пациентов, которые получили последовательно второй курс терапии тестостероном. (Перепечатано с разрешения из Burstein S. et al. Ealy determination of androgen-responsiveness is important in the management of microphallus. Lancet 1979; 2; 983.)

некоторыми исследователями из-за опасений воздействия во время внутриутробного развития нормальных концентраций тестостерона на головной мозг плода и их потенциальных влияний на постнатальное психосексуальное развитие.

НЕКЛАССИЧЕСКИЕ ФОРМЫ НАРУШЕНИЯ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ У ЖЕНЩИН

Врожденное отсутствие влагалища встречается примерно у 1 на 5000 живорожденных девочек. Это может сопровождаться присутствием производных мюллеровых протоков, которые варьируют от нормальных до полного их отсутствия. Функция яичников обычно сохранена. Лечение включает пластическую реконструкцию влагалища.

Агенезия мюллеровых протоков может быть ассоциирована с ренальной аплазией (отсутствием почки) и дисплазией цервико-торакального сегмента (MURCS).

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПРОБЛЕМАМИ ПОЛА

Оценка состояния и дальнейшее ведение пациента с неопределенными половыми органами должны обязательно проводиться командой

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

Таблица 15.8. Результаты лечения, проводившегося с младенчества или детского возраста до взрослого состояния (18–27 лет) у 8 пациентов с микропенисом вследствие врожденного гипогонадотропного гипогонадизма[1]

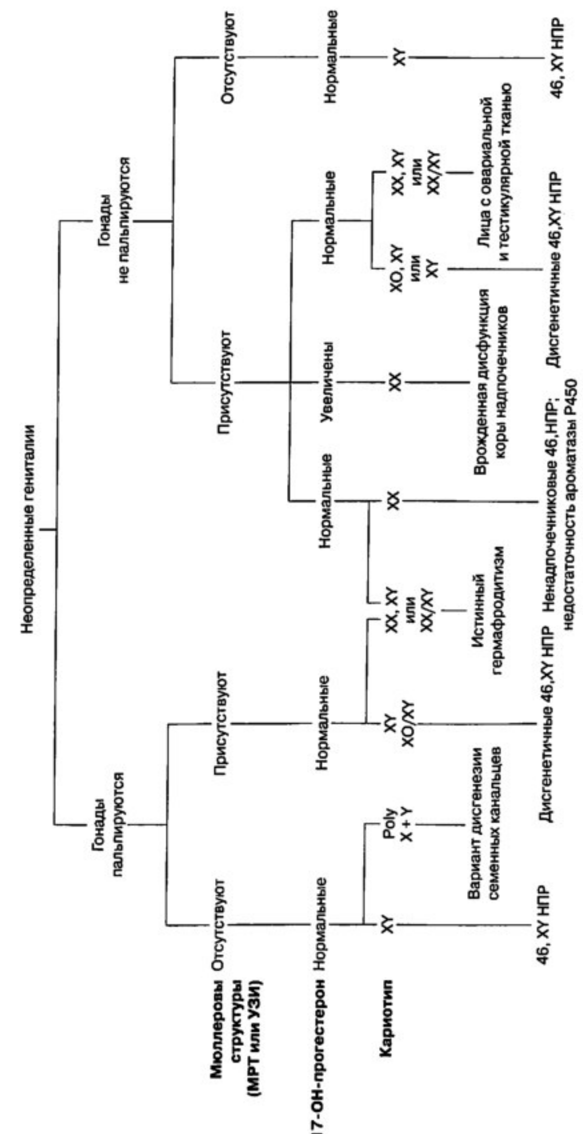
Характеристика пациентов	Группа 1	Группа 2
Возраст в момент начала терапии	4 мес. — 2 года	6–13 лет
Средняя длина пениса и минимальные-максимальные значения	1,1 см (–4 SD) (0,5–1,5 см)	2,7 см (–3,4 SD) (1,5–3,5 см)
Средняя длина пениса и минимальные-максимальные значения через 3 мес. лечения	3,3 см (–1,6 SD) (2,5–4 см)	4,8 см (–1,4 SD) (2,5–7,5 см)
Длительность заместительной терапии тестостероном	13–15 лет	13–15 лет
Средняя конечная длина пениса у взрослого	10,3 см (–0,8 SD) (8–12 см)	10,3 см (–0,8 SD) (8,5–14 см)

[1] 4 пациента получали лечение тестостероном до 2-летнего возраста (группа 1), а 4 пациента — в возрасте от 6 до 13 лет (группа 2). Все пациенты в младенчестве или детстве для стимуляции роста пениса получили 1 или несколько курсов по три внутримышечных инъекции тестостерона энантата (25 или 50 мг) с 4-недельным интервалом. В период пубертата доза тестостерона была постепенно увеличена до взрослой дозы для заместительной терапии. Конечный размер взрослого полового члена в обеих группах был 10,3 см ± 2,7 см в пределах 8–14 см, что находится в пределах колебаний нормальных размеров длины выпрямленного полового члена взрослого мужчины белой расы.

Источник: *Bin Abbas et al.:* Congenital hypogonadotropic hypogonadism and micropenis: effect of testosterone treatment on adult penile size — Why sex reversal is not indicated. J pediatr. 1999; 134: 79.

специалистов: эндокринологом, психиатром или психологом, детским хирургом или урологом и социальным работником. Главной целью ведения пациента с неопределенными гениталиями является постановка правильного этиологического диагноза и, с информированного согласия родителей, проведение всех необходимых процедур по восстановлению пола, который является наиболее оптимальным с точки зрения дальнейшего качества жизни, сексуальной адекватности и — если возможно — фертильности. На рис. 15.18 и 15.19 отражены этапы диагностики интерсексуальности.

До того как родители примут решение о дальнейшем становлении пола у ребенка, крайне важно провести полное обследование: оценить выраженность вирилизации наружных половых органов, исследовать кариотип, секрецию половых стероидов до и после стимуляции чХГ, определить концентрации ингибина В, АКТГ, АМГ, ФСГ и ЛГ, а также провести визуализацию внутренних структур при помощи лучевых методов. Если не исключена частичная нечувствительность к андрогенам, а рассматривается вопрос о принятии мужского пола, обязательно нужно провести оценку состояния полового члена после курса лечения тестостероном. Родителям, которые подошли к решению вопроса о выборе пола для своего ребенка с «нетипичными» половыми органами, будут очень важны повторные, спокойные, простые и понятные обсуждения причины заболевания, историй родственников с аналогичными нарушениями, прогноза и возможных гормональных и хирургических методов лечения. Родители должны иметь возможность участвовать в обсуждении выбора становления ее или его пола без хирургического вмешательства (если это не имеет строгих медицинских показаний) или при помощи оперативного вмешательства. Это сложное решение должно быть вынесено группой специалистов, однако в настоящее время нет достаточного количества данных об эффективности такой тактики ведения пациентов. В разговорах с родителями обязательно нужно учитывать их опасения, религиозные убеждения, социальные особенности, культурные факторы и — наиболее важно — уровень понимания проблемы. Как родители, так и сам пациент нуждаются в длительной помощи психиатра или психолога, которые знают проблемы нарушения половой дифференцировки и которые понимают



1. Анамнез: семейный анамнез, беременность (гормоны, степень вирилизации).
Пальпация пахового канала и лабоскротальных складок; ректальное обследование. Анализ кариотипа.
Начальные исследования: в крови 17-гидроксипрогестерон, андростендион, дегидроэпиандростерон, тестостерон, дигидротестостерон.
Электролиты сыворотки крови.
УЗИ или МРТ почки, мочеточников и органов малого таза.
Предварительный прогноз.

2. «Вагинограмма» (урогенитальная синограмма): в некоторых случаях.
Эндоскопия, лапаротомия, биопсия гонад: при мужском псевдогермафродитизме, истинном гермафродитизме и некоторых случаях ненадпочечникового женского псевдогермафродитизма.

*Содержание 17-гидроксипрогестерона в крови может быть умеренно повышено у пациентов с недостаточностью P450c11 и 3β-гидроксистероид дегидрогеназы, и будет «низким» у пациентов с недостаточностью P450c17 и P450scc.

Рис. 15.18. Этапы дифференциальной диагностики при неопределенном строении гениталий

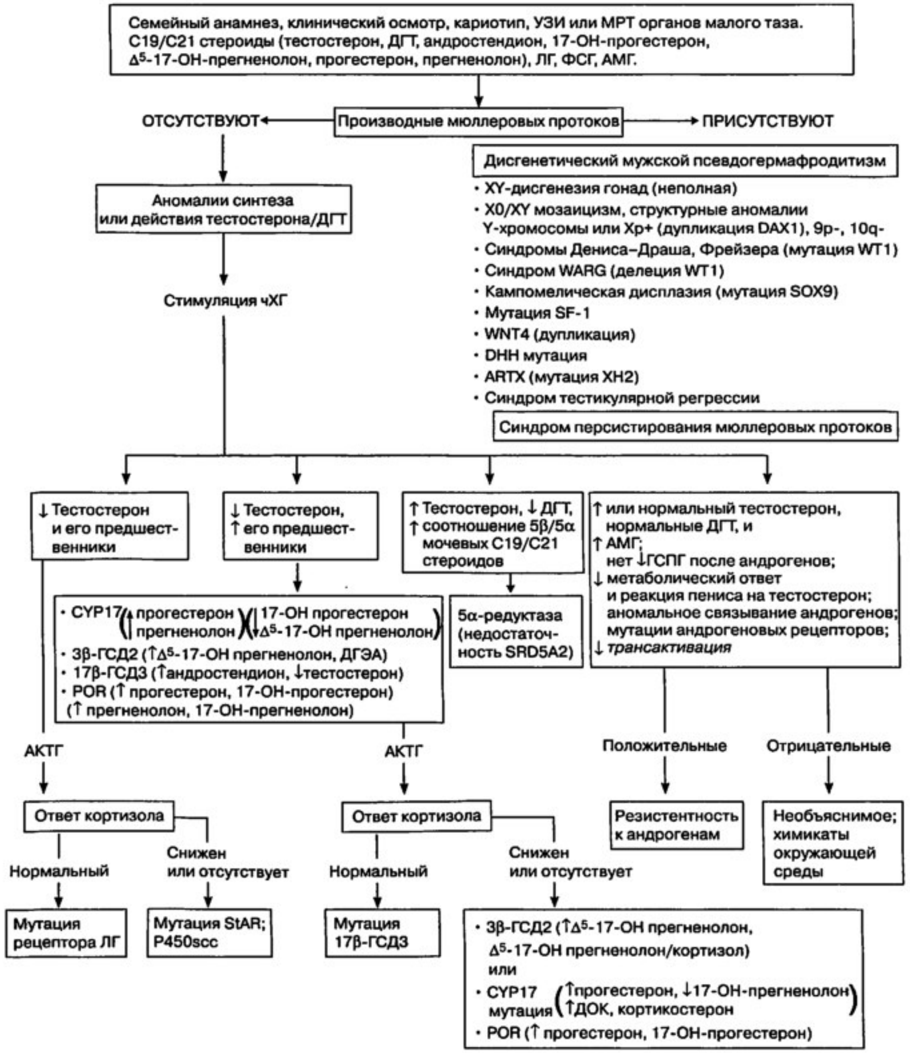


Рис. 15.19. Этапы диагностики 46, XY НПР в младенчестве и детстве. Этап 1 включает начальное обследование и диагностику. Этап 2 (этот рисунок) применяется в случаях, отобранных на первом этапе. (Перепечатано с разрешения из *Grumbach M.M., Hughes I.A., Conte F.A.*: Disorders of sex differentiation. In: Larsen P.R. et al. [editors]: Williams Textbook of Endocrinology, 10[th] ed. Saunders, 2002.)

сложности интерсексуальности, полового поведения и выбора половой принадлежности.

Последние достижения биохимии, генетики и эндокринологии значительно расширили наши знания и понимание патогенеза нарушений половой детерминации и дифференцировки. Теперь возможно поставить правильный диагноз у большинства пациентов с неопределенным строением гениталий. Эти успехи, вместе с успехами в области реконструктивной хирургии и психологической поддержки, вселяют оптимизм. Даже у пациентов 46, XY с недостаточной вирилизацией наружных гениталий, увеличение полового члена в ответ на введение тестостерона позволяет рассматривать их определение в мужском поле, и на фоне заместительной терапии тестостероном добиться нормальной индукции вторичных половых признаков во время пубертата. Кроме того, мы теперь знаем, что принципиально важными факторами, определяющими половую принадлежность, являются гены, гормоны и окружающая среда. Андрогены внутриутробно являются желательными, но не определяющими для выбора половой идентификации у пациентов с интерсексуальностью. Mazur недавно опубликовал данные, что у большинства пациентов с полной или частичной нечувствительностью к андрогенам или микропенисом формируется половая идентификация, совпадающая с выбранной в младенчестве; гендерная дисфория или перемена пола хотя и встречаются в этой группе, но крайне редко. Однако, как было отмечено Bouvettier с соавт., в обследованной когорте из 15 человек наблюдалось существенное нарушение сексуальной функции. Большие пробелы в данных длительного наблюдения при многих из этих расстройств ограничивают догматизм даваемых рекомендаций. Мы не должны перекладывать свою ответственность, как специалистов, в принятии решения по определению пола на родителей в этом сложной, многокомпонентной и деликатной клинической дисциплине. Принятие во внимание многих этих аспектов позволяет давать более точные рекомендации по тактике ведения новорожденных с аномалиями определения пола и половой дифференцировки.

Мы рекомендуем при 46, XY НПР определять мужской пол, за исключением случаев полной нечувствительности к андрогенам или полностью женского строения наружных гениталий. В последнем случае обязательно нужно проводить подробное обсуждение с семьей. У пациентов с диагностированной в младенчестве недостаточностью 17β-ГСД3 имеется вероятность смены женской гендерной роли на мужскую, что необходимо обсудить с родителями. В некоторых обществах социальные, культурные и экономические преимущества мужчин намного важнее, чем размер полового члена, и являются превалирующими — если не наиболее важными — факторами родительского принятия решения об определении пола ребенка.

Все пациенты с 46, XX НПР, включая пациентов с полной маскулинизацией наружных гениталий, должны быть воспитаны в женском поле. Данные Hines, Berenbaum, и Meyer-Bahlburg о лицах с 46, XX НПР, возникающей на фоне ВДКН, показывают, что подавляющее большинство пациентов имеют женскую половую идентификацию, хотя в некоторых случаях поведение может быть с некоторыми мужскими чертами.

Смена пола в детском возрасте всегда является сложной психосоциальной проблемой для пациента/пациентки, его/ее родителей и лечащего врача. Несмотря на то что легче определить пол в раннем возрасте до 1 года, решение должно приниматься после тщательного обдумывания и при обеспечении длительного медицинского и психологического наблюдения и консультирования.

Практически нет данных о психологическом влиянии отсрочки хирургического лечения до определенного возраста, когда сам пациент может сознательно принять решение. Принято считать, что проведение хирургического лечения в первый год жизни уменьшает родительский дистресс и улучшает связь с ребенком, однако отсутствуют данные формализованных исследований. У детей, воспитывающихся в женском поле, необходимо проводить оценку размера клитора в соответствии с нормальными размерами (до 0,9 см у новорожденных и до 4 см у взрослых женщин), и если показана хирургическая коррекция, целесообразно проводить «сдержанную» клиторопластику. Существует консенсус, согласно которому возможность хирургического лечения рассматривается в том случае, если имеется выраженная вирилизация (стадия III–IV по Прадеру). Любые хирургические вмешательства должны выполняться с сохранением функциональных возможностей всех генитальных структур, особенно клитора; поэтому хирургическое лечение должны выполнять только опытные хирурги, специализирующиеся на генитальной хирургии новорожденных и детей и хорошо знающие функциональную анатомию половых органов. Соответственно, сохранение функциональности

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

должно перевешивать косметические предпочтения. Реконструкция влагалища, если она показана, может быть отложена до подросткового возраста. Лечение гипоспадии предпочтительно выполнить в возрасте от 6 мес до 1 года.

У детей с Y-содержащими клеточными линиями и дисгенезией гонад во время первичной коррекции наружных гениталий должно быть выполнено удаление рудиментарных гонад; гонадобластомы, семиномы и герминомы могут дебютировать в течение первой декады жизни. Гистологически и функционально «нормальные» яички, располагающиеся в мошонке, могут быть оставлены у лиц с 46, XY НПР, определенных в мужском поле.

У пациентов с полной нечувствительностью к андрогенам яички могут быть оставлены на месте (если только они не локализуются в больших половых губах) как источник эстрогенов в период полового созревания. Исключение можно сделать для пациентов с соматическим мозаицизмом андрогеновых рецепторов, так как у этих лиц имеется риск вирилизации в пубертате из-за присутствия популяции клеток с нормальными андрогенными рецепторами. Чтобы не препятствовать их нормальной женской идентификации в пубертате, можно выполнить профилактическую кастрацию.

У пациентов с неполной чувствительностью к андрогенам или у пациентов с нарушениями биосинтеза тестостерона, воспитываемых в женском поле, необходимо выполнить орхэктомию до пубертата, так как в противном случае могут наблюдаться некоторые признаки маскулинизации. У пациенток, имеющих матку и определенных в женском поле, необходимо проводить циклическую эстроген-гестагенную терапию. У лиц мужского пола вирилизация достигается введением пролонгированных или накожных препаратов тестостерона.

Важным аспектом наблюдения является продолжительная эндокринологическая и психологическая поддержка пациентов, которая должна быть обеспечена в младенчестве, детстве и подростковом возрасте как пациентам, так и их родителям. С пациентами нужно проводить постоянные, пошаговые, приемлемые для их возраста обсуждения их диагноза, патофизиологии этого состояния, их качества жизни и возможностей фертильности. Принципиально необходима откровенность. Тем не менее у тех взрослых сформировавшихся пациентов/пациенток с интерсексуальностью, которые хорошо адаптированы и довольны своим образом жизни и определенной им гендерной ролью, откровенность должна базироваться на принципе «что необходимо знать». Пациент/пациентка (когда возможно) и его/ее родители должны принимать участие в решении вопроса о заместительной терапии половыми гормонами.

Таким образом, для того чтобы максимально использовать шансы пациента для хорошо адаптированной, нормальной жизни, лечащий врач и команда специалистов, принимающие участие в диагностике, выборе пола и определении тактики лечения маленького ребенка с интерсексуальностью, должны быть подготовлены в сложных вопросах этических, культурных, социологических, религиозных, клинических и юридических проблем, связанных с неопределенностью пола пациента. Эта задача осложняется недостатком доступных отдаленных результатов наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА

Achermann JC et al: A mutation in the gene encoding steroidogenic factor-1 causes XY sex reversal and adrenal failure in humans. Nat Genet 1999;22:125. [PMID: 10369247]

Aittomaki K et al: Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure. Cell 1995;82:959. [PMID: 7553856]

Albers N et al: Etiologic classification of severe hypospadias: implications for prognosis and management. J Pediatr 1997;131:386. [PMID: 9329414]

Andersson S et al: Molecular genetics and pathophysiology of 17β-hydroxysteroid dehydrogenase 3 deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:130. [PMID: 8550739]

Ankarberg-Lindgren C et al: Nocturnal application of transdermal estradiol patches produces levels of estradiol that mimic those seen at the onset of spontaneous puberty in girls. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:3039. [PMID: 11443165]

Asklund C et al: Biology and epidemiology of testicular dysgenesis syndrome. BJU Int 2004;93(suppl 3):6. [PMID: 15086436]

Auchus RJ: The backdoor pathway to dihydrotestosterone. Trends Endocrinol Metab 2004;15:432. [PMID: 15519890]

Avner P, Heard E: X-chromosome inactivation: counting, choice and initiation. Nat Rev Genet 2001;2:59. [PMID: 11253071]

Beau I et al: A novel phenotype related to partial loss of function: mutations of the follicle stimulating hormone receptor. J Clin Invest 1998;102:1352. [PMID: 9769327]

Berenbaum SA, Bailey JM: Effects on gender identity of prenatal androgens and genital appearance: evidence from girls with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:1102. [PMID: 12629091]

Berenbaum SA et al: Psychologic adjustment in children and adults with congenital adrenal hyperplasia. J Pediatr 2004;144:741. [PMID: 15192620]

Berger K et al: Clinical and hormonal features of selective follicle stimulating hormone (FSH) deficiency due to FSH beta-subunit gene mutations in both sexes. Fertil Steril 2005;83:466. [PMID: 15705395]

Biason-Lauber A et al: A WNT4 mutation associated with Mullerian-duct regression and virilization in a 46,XX woman. N Engl J Med 2004;351:792. [PMID: 15317892]

Bin Abbas B et al: Congenital hypogonadotropic hypogonadism and micropenis: Effects of testosterone treatment on adult penile size—why sex reversal is not indicated. J Pediatr 1999;134:579. [PMID: 10228293]

Black BE, Paschal BM: Intranuclear organization and function of the androgen receptor. Trends Endocrinol Metab 2004;15:411. [PMID: 15519887]

Boisen KA et al: Hypospadias in a cohort of 1072 Danish newborn boys: prevalence and relationship to placental weight, anthropometrical measurements at birth and reproductive hormone levels at three months. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:4041. [PMID: 15870122]

Bouma GJ et al: Gonadal sex reversal in mutant Dax1 XY mice: a failure to upregulate Sox9 in pre-Sertoli cells. Development 2005;132:3045. [PMID: 15944188]

Bouvattier C et al: Postnatal changes in T, LH, FSH in 46,XY infants with mutations in the AR gene. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:29. [PMID: 11788616]

Bouvattier C et al: Impaired sexual activity in male adults with partial androgen insensitivity. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:3310. [PMID: 16757528]

Brennan J, Capel B: One tissue, two fates: molecular genetic events that underlie testis versus ovary development. Nat Rev Genet 2004;5:509. [PMID: 15211353]

Canning CA, Lovell-Badge R: Sry and sex determination: how lazy can it be? Trends Genet 2002;18:111. [PMID: 1858826]

Canto P et al: Mutations in the desert hedgehog (DHH) gene in patients with 46,XY complete pure gonadal dysgenesis. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:4480. [PMID: 15356051]

Carel JC et al: Quality of life determinants in young women with Turner's syndrome after growth hormone treatment: results of the StaTur population-based cohort study. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:1992 [PMID: 15644402]

Carel JC: Growth hormone in Turner syndrome: twenty years after, what can we tell our patients? J Clin Endocrinol Metab 2005;90:3793 [PMID: 15917486]

Cerame BI et al: Prenatal diagnosis and treatment of 11 beta-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia resulting in normal female genitalia. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:3129. [PMID: 10487675]

Chu J et al: Male fertility is compatible with an Arg840 Cys substitution in the AR in a large Chinese family affected with divergent phenotypes of the androgen insensitivity syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:347. [PMID: 11788673]

Clarkson MJ, Harley VR: Sex with two SOX on: SRY and SOX9 in testes development. Trends Endocrinol Metab 2002;13:106. [PMID: 11893523]

Cohen-Kettenis PT: Gender change in 46,XY persons with 5 alpha-reductase-2 deficiency and 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency. Arch Sex Behav 2005;34:399. [PMID: 16010463]

Conte FA et al: A syndrome of female pseudohermaphroditism, hypergonadotropic hypogonadism, and multicystic ovaries associated with missense mutations in the gene encoding aromatase (P450arom). J Clin Endocrinol Metab 1994;78:1287. [PMID: 8200927]

Conte FA, Grumbach MM: Diagnosis and management of ambiguous external genitalia. Endocrinologist 2003;13:260. [PMID:]

Conway GS: Considerations for transition from paediatric to adult endocrinology: women with Turner's syndrome. Growth Horm IGF Res 2004;14(suppl A):S77. [PMID: 15135783]

Cools M et al: Morphological and immunohistochemical differences between gonadal maturation delay and early germ cell neoplasia in patients with undervirilisation syndromes. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:5295. [PMID: 15998778]

Deeb A et al: Correlation between genotype, phenotype and sex of rearing in 111 patients with partial androgen insensitivity syndrome. Clin Endocrinol 2005;63:56. [PMID: 15963062]

Dessens AB et al: Gender dysphoria and gender change in chromosomal females with congenital adrenal hyperplasia. Arch Sex Behav 2005;34:389. [PMID: 16010462]

Diamond M, Sigmundson HK: Sex reassignment at birth. Longterm review and clinical implications. Arch Pediatr Adolesc Med 1997;151:298. [PMID: 9080940]

El'Sheikh M et al: Turner's syndrome in adulthood. Endocr Rev 2002;23:120. [PMID: 11844747]

Evans JA et al: Agenesis of the penis: patterns of associated malformations. Am J Med Genet 1999;84:47. [PMID: 10213046]

Feldman KW, Smith DW: Fetal phallic growth and penile standards for newborn male infants. J Pediatr 1975;86:395. [PMID:1113226]
Fleming A, Vilain E: The endless quest for sex determination genes. Clin Genet 2005;67:15. [PMID: 15617542]
Flück CE et al: Mutant P450 oxidoreductase causes disordered steroidogenesis with and without Antley-Bixler syndrome. Nat Genet 2004;36:228. [PMID: 14758361]
Fujieda K, Tajima T: Molecular basis of adrenal insufficiency. Pediatr Res 2005;57:62R. [PMID: 15817507]
Geller DH et al: The genetic and functional basis of isolated 17,20-lyase deficiency. Nat Genet 1997;17:201. [PMID: 9326943]
Goto M et al: In humans, early cortisol biosynthesis provides a mechanism to safeguard female sexual development. J Clin Invest 2006;116:953. [PMID: 16585961]
Gravholt CH: Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. Eur J Endocrinol 2004;151:657. [PMID: 15588233]
Gravholt CH et al: Occurrence of gonadoblastoma in females with Turner syndrome and Y chromosome material: a population study. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:3199. [PMID: 10999808]
Gravholt CH: Clinical practice in Turner syndrome. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2005;1:41. [PMID: 16929365]
Griffin JE, Wilson JD: The androgen resistance syndromes: Steroid 5α-reductase 2 deficiency, testicular feminization and related syndromes. In: Scriver CR et al (editors): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed. McGraw-Hill, 2001.
Grumbach MM: Commentary. A window of opportunity: the diagnosis of gonadotropin deficiency in the male infant. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:3122. [PMID: 15728198]
Grumbach MM, Auchus R: Estrogen consequences and implications of human mutations in synthesis and action. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:4677. [PMID: 10599737]
Grumbach MM et al: Disorders of sex differentiation. In: Williams Textbook of Endocrinology, 10th ed. Larsen PR et al (editors). Saunders, 2003.
Handelsman DJ, Liu PY: Klinefelter's syndrome—a microcosm of male reproductive health. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91:1220. [PMID: 16601196]
Hannema SE et al: Residual activity of mutant androgen receptors explains wolffian duct development in the complete androgen insensitivity syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:5815. [PMID: 15531547]
Hastie N: Life, sex and WT1 isoforms—3 amino acids make a difference. Cell 2001;106:3911. [PMID: 11525724]
Hines M et al: Psychosocial outcomes and gender-related development in complete androgen insensitivity syndrome. Arch Sex Behav 2003;32:93. [PMID: 12710824]
Hines M et al: Androgen and psychosocial development: core gender, identity, sexual orientation, and recalled childhood gender role behavior in women and men with congenital adrenal hyperplasia (CAH). J Sex Res 2004;41:75. [PMID: 15216426]
Hiort O et al: Homozygous disruption of P450 side-chain cleavage (CYP11A1) is associated with prematurity, complete 46,XY sex reversal, and severe adrenal failure. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:538. [PMID: 15507506]
Hoei-Hansen CE et al: Carcinoma in situ testis, the progenitor of testicular germ cell tumours: a clinical review Ann Oncol 2005;16:863. [PMID: 15821122]
Holmes NM et al: Lack of defects in androgen production in children with hypospadias. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:2811. [PMID: 15181062]
Hughes IA et al: Developmental aspects of androgen action. Mol Cell Endocrinol 2001;185:33. [PMID: 11738792]
Hughes IA. Female development—all by default? N Engl J Med 2004;351:748. [PMID: 15317887]
Imbeaud S et al: A 27 base-pair deletion of the anti-müllerian type II receptor gene is the most common cause of the persistent müllerian duct syndrome. Hum Mol Genet 1996;5:1269. [PMID: 8872466]
Jameson JL: Of mice and men: the tale of steroidogenic factor-1. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:5927. [PMID: 15579738]
Jordan BK et al: Familial mutation in testes-determining gene SRY shared by XY female and normal father. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:3428. [PMID: 12107262]
Jordan BK et al: Up-regulation of WNT-4 signaling and dosagesensitive sex reversal in humans. Am J Hum Genet 2001;68:1102. [PMID: 11351829]
Jordan BK et al: Wnt4 overexpression disrupts normal testicular vasculature and inhibits testosterone synthesis by repressing steroidogenic factor 1/beta-catenin synergy. Proc Natl Acad Sci USA 2003;100:10866. [PMID: 12949260]
Kim Y, Capel B: Balancing the bipotential gonad between alternative organ fates: a new perspective on an old problem. Dev Dyn 2006;235:2292. [PMID: 16881057]
Kobayashi A, Behringer RR: Developmental genetics of the female reproductive tract in mammals. Nat Rev Genet 2003;4:969. [PMID: 14631357]
Kohler B et al: Androgen insensitivity syndrome: somatic mosaicism of the androgen receptor in seven families and consequences for sex assignment and genetic counseling. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:106. [PMID: 15522944]

Krylova IN et al: Structural analyses reveal phosphatidyl inositols as ligands for the NR5 orphan receptors SF-1 and LRH-1. Cell 2005:120:343. [PMID: 15707893]
Kuhnle U et al: The impact of culture on sex assignment and gender development in intersex patients. Perspect Biol Med 2002;45:85. [PMID: 11796934]
Lanfranco F et al: Klinefelter's syndrome. Lancet 2004;364:273. [PMID: 15262106]
Latronico AC et al: A homozygous microdeletion in helix 7 of the luteinizing hormone receptor associated with familial testicular and ovarian resistance is due to both decreased cell surface expression and impaired effector activation by the cell surface receptor. Mol Endocrinol 1998;12:442. [PMID: 9514160]
Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology: consensus statement on 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:4048. [PMID: 12213842]
Lloyd J et al: Female genital appearance: "normality" unfolds. BJOG 2005;112:643. PMID: 15842291]
Lo JC, Grumbach MM: Pregnancy outcomes in women with congenital virilizing adrenal hyperplasia. Endocrinol Metab Clin North Am 2001;30:207. PMID: 11344937]
Ludbrook LM, Harley VR: Sex determination: a 'window' of DAX1 activity. Trends Endocrinol Metab 2004;15:116. [PMID 15046740]
Lutfallah C et al: Newly proposed hormonal criteria via genotypic proof for type II 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:2611. [PMID: 12050224]
Mallet D et al: Gonadal dysgenesis without adrenal insufficiency in a 46, XY patient heterozygous for the nonsense C16X mutation: a case of SF1 haploinsufficiency. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:4829. [PMID: 15472171]
Mazur T: Gender dysphoria and gender change in androgen insensitivity or micropenis. Arch Sex Behav 2005;34:411. [PMID: 16010464]
Mendez JP et al: A reliable endocrine test with human menopausal gonadotropins for diagnosis of true hermaphroditism in early infancy. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:3523. [PMID: 9768658]
Mendonca BB et al: Female pseudohermaphrodism caused by a novel homozygous missense mutation of the GR gene. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:1805. [PMID: 11932321]
Mendonca BB et al: Male pseudohermaphrodism due to 17 betahydroxysteroid dehydrogenase 3 deficiency. Diagnosis, psychological evaluation, and management. Medicine (Baltimore) 2000;79:299. [PMID: 11039078]
Mermejo LM et al: Refining hormonal diagnosis of type II 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency in patients with premature pubarche and hirsutism based on HSD3B2 genotyping. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:1287. [PMID: 15585552]
Meyer-Bahlburg HF: Attitudes of adult 46,XY intersex persons to clinical management policies. J Urol 2004;171:1615. [PMID: 15017234]
Meyer-Bahlburg HF et al: Prenatal androgenization affects genderrelated behavior but not gender identity in 5–12-year-old girls with congenital adrenal hyperplasia. Arch Sex Behav 2004;33:97. [PMID: 15146142]
Meyer-Bahlburg HF: Gender identity outcome in female-raised 46,XY persons with penile agenesis, cloacal exstrophy of the bladder, or penile ablation. Arch Sex Behav 2005;34:423. [PMID: 16010465]
Meyer-Bahlburg HF et al: Gender development in women with congenital adrenal hyperplasia as a function of disorder severity. Arch Sex Behav 2006 Aug 11; [Epub ahead of print]. [PMID: 16902816]
Migeon CJ et al: Ambiguous genitalia with perineoscrotal hypospadias in 46,XY individuals: long-term medical, surgical, and psychosexual outcome. Pediatrics 2002;110:e31. [PMID: 12205281]
Miller WL: Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia: a promising experimental therapy of unproven safety. Trends Endocrinol Metab 1998;9:290.
Miller WL: Steroid 17α-hydroxylase deficiency—not rare everywhere. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:40. [PMID: 14715825]
Miller WL: P450 oxidoreductase deficiency: a new disorder of steroidogenesis with multiple clinical manifestations. Trends Endocrinol Metab 2004;15:311. [PMID: 15350602]
Morel Y et al: Aetiological diagnosis of male sex ambiguity. A collaborative study. Eur J Pediatr 2002;161:49. [PMID: 11808880]
Morishima A et al: Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:3689. [PMID: 8530621]
Muller J et al: Management of males with 45,X/46,XY gonadal dysgenesis. Horm Res 1999;52:11. [PMID: 10640893]
New MI et al: Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:5651. [PMID: 11739415]
Oberfield SW et al: Clitoral size in full term infants. Am J Perinat 1989;4:453. [PMID: 31125757]

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

Ortenberg J et al: SRY gene expression in the ovotestes of XX true hermaphrodites. J Urol 2002;167:1828. [PMID: 11912443]
Ottolenghi C et al: FoxL2 is required for commitment to ovary differentiation. Hum Mol Genet 2005;14:2053. [PMID: 15944199]
Ozisk G et al: The role of SF1 in adrenal and reproductive function: insights from naturally occurring mutations in humans. Mol Genet Metab 2002;76:85. [PMID: 12083805]
Practice Committee, American Society for Reproductive Medicine. Increased maternal cardiovascular mortality associated with pregnancy in women with Turner syndrome. Fertil Steril 2005;83:1074. [PMID: 15820837]
Rao E et al: Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. Nat Genet 1997;16:54. [PMID: 9140395]
Raymond CS et al: A region of human chromosome 9p required for testis development contains two genes related to known sexual regulators. Hum Mol Genet 1999;8:989. [PMID: 10332030]
Reiner WG: Sex assignment in the neonate with intersex or inadequate genitalia. Arch Pediatr Adolesc Med 1997;151:1044. [PMID: 9343017]
Reiner WG, Gearhart JP: Discordant sexual identity in some genetic males with cloacal exstrophy assigned to female sex at birth. N Engl J Med 2004;350:333. [PMID: 14736925]
Reiner WG: Gender identity and sex-of-rearing in children with disorders of sexual differentiation. J Pediatr Endocrinol Metab 2005;18:549. [PMID: 16042322]
Richter-Unruh A et al: Leydig cell hypoplasia: cases with new mutations, new polymorphisms and cases without mutations in the luteinizing hormone receptor gene. Clin Endocrinol 2002;56:103. [PMID: 11849253]
Ross AJ, Capel B: Signaling at the crossroads of gonad development. Trends Endocrinol Metab 2005;16:19. [PMID: 15620545]
Safe S: Clinical correlates of environmental endocrine disruptors. Trends Endocrinol Metab 2005;16:139. [PMID: 15860409]
Schonfeld WA, Beebe GW: Normal growth and variation in male genitalia from birth to maturity. J Urol 1942;64:759.
Scott V, Morgan EA, Stadler HS: Genitourinary functions of Hoxa13 and Hoxd13. J Biochem 2005;137:671. [PMID: 16002988]
Short RV (editor): The Genetics and Biology of Sex Determination. Novartis Foundation Symposium 244-2002. Wiley, 2002.
Simard J et al: Molecular biology of the 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase/ delta5-delta4 isomerase gene family. Endocr Rev 2005;26:525. [PMID: 15632317]
Slijper FM et al: Long term psychological evaluation of intersex children. Arch Sex Behav 1998;27:125. [PMID: 9562897]
Smith CA, Sinclair AH. Sex determination: insights from the chicken. Bioessays 2004;26:120. [PMID: 14745830]
Soriano-Guillen L et al: Adult height and pubertal growth in Turner syndrome after treatment with recombinant growth hormone. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:5197. [PMID: 15998771]
Speiser PW, White PC: Congenital adrenal hyperplasia. N Engl J Med 2003;349:776. [PMID: 12930931]
Swain A et al: Dax-1 antagonizes Sry action in mammalian sex determination. Nature 1998;391:761. [PMID: 9486644]
Swain A: Sex determination: time for meiosis? The gonad decides. Curr Biol 2006;16:R507. [PMID: 16824913]
Sybert VP, McCauley E: Turner's syndrome. N Engl J Med 2004;351:1227. [PMID: 15371580]
Tajima T et al: Heterozygous mutation in the cholesterol sidechain cleavage enzyme (P450scc) gene in a patient with 46,XY sex reversal and adrenal insufficiency. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:3820. [PMID: 11502818]
Tang P et al: ATRX and sex differentiation. Trends Endocrinol Metab 2004;15:339. [PMID: 15350606]
ten Kate-Booij MJ et al: Deficiency of 17,20-lyase causing giant ovarian cysts in a girl and a female phenotype in her 46,XY sister: case report. Hum Reprod 2004;19:456. [PMID: 14747197]
Tillman C, Capel B: Cellular and molecular pathways regulating mammalian sex determination. Recent Prog Horm Res 2002;57:1. [PMID: 12017538]
Tuladhar R et al: Establishment of a normal range of penile length in preterm infants. J Paediatr Child Health 1998;34:471. [PMID: 9767514]
Van Niekerk WA: True Hermaphroditism. Harper & Row, 1974.
Virtanen HE et al: Testicular dysgenesis syndrome and the development and occurrence of male reproductive disorders. Toxicol Appl Pharmacol 2005 [Epub ahead of print]. [PMID: 16005920]
Warne G et al: A long-term outcome study of intersex conditions. J Pediatr Endocrinol Metab 2005;18:555. [PMID: 16042323]
Wessels H et al: Penile length in the flaccid and erect status: guidelines for penile augmentation. J Urol 1996;156:995. [PMID:8709382]

White PC: Ontogeny of adrenal steroid biosynthesis: why girls will be girls. J Clin Invest 2006;116:872-4. [PMID: 16585958]
Wilson JD: Androgens, androgen receptors and male gender role behavior. Horm Behav 2001;40:358. [PMID: 11534997]
Wilson JD: The role of 5alpha-reduction in steroid hormone physiology. Reprod Fertil Devel 2001;13:673. [PMID: 11999320]
Wisniewski AB et al: Psychosexual outcome in women affected by congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Urol 2004;171:2497. [PMID: 15126884]
Yao HH: The pathway to femaleness: current knowledge on embryonic development of the ovary. Mol Cell Endocrinol 2005;230:87. [PMID: 15664455]
Yu RN et al: Role of Ahch in gonadal development and gametogenesis. Nat Genet 1998;20:353. [PMID: 9843206]
Zinn AR et al: Androgen receptor CAGn repeat length influences phenotype of 47,XXY (Klinefelter) syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2005 [Epub ahead of print]. [PMID: 15956082]
Zitzmann M et al: X-chromosome inactivation patterns and androgen receptor functionality influence phenotype and social characteristics as well as pharmacogenetics of testosterone therapy in Klinefelter patients. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:6208. [PMID: 15579779]

Пубертат

16

Деннис Стайн (Dennis Styne)

Сокращения

АКТГ	адренокортикотропный гормон
ДОК	дезоксикортикостерон
ГР	гормон роста
ГнРГ	гонадотропин-рилизинг гормон
ГСПГ	глобулин, связывающий половые стероиды
ДГЭА	дегидроэпиандростерон
ДГЭА-С	дегидроэпиандростерона сульфат
ИРМИ	иммунорадиометрическое исследование
ИРФ-1	инсулиноподобный ростовой фактор 1
ИХЛИ	иммунохемилюминометрическое исследование
КТ	компьютерная томография
ЛВП	липопротеины высокой плотности
ЛГ	лютеинизирующий гормон
ЛНП	липопротеины низкой плотности
МРТ	магнитно-резонансная томография
ПРЛ	пролактин
ПСА	простатический специфический антиген
ТРГ	тиреотропин-рилизинг гормон (тиреолиберин)
ТРФ-α	трансформирующий ростовой фактор α
ФСГ	фолликулостимулирующий гормон
цАМФ	циклический аденозин монофосфат
чГР	человеческий гормон роста
чХГ	человеческий хорионический гонадотропин
FDA	американский комитет по одобрению продуктов и лекарственных препаратов

Пубертат является одним из этапом длительного процесса роста и развития, который начинается с гестации и продолжается до конца репродуктивного периода. После спокойного периода детства — так называемая ювенильная пауза — в перипубертатном периоде активизируется гипоталамический пульсовый генератор, начиная свою работу непосредственно перед появлением клинических проявлений пубертата. Это приводит к повышенной секреции гипофизарных гонадотропинов и, соответственно, увеличению продукции половых стероидов, благодаря которым происходит развитие вторичных половых признаков, отмечается пубертатный ростовой скачок и появляется способность к зачатию. Из исторических записей видно, что за последние несколько сотен лет в западных странах возраст различных стадий пубертата у мальчиком и девочек стабильно уменьшался; возможно, это связано с улучшением социально-экономического положения и питания, и, таким образом, отражает изменение общего состояния здоровья в течение этого периода времени. Однако в течение последних 5 десятилетий во многих развитых странах эта тенденция существенно снизилась, что, возможно, связано с тем, что достижение оптимальных условий проживания и питания позволяет начинаться половому развитию в генетически детерминированном возрасте.

На возраст начала пубертата оказывают влияние многие эндогенные и экзогенные факторы. Умеренная прибавка массы тела способствует раннему началу пубертата, в то время как выраженное ожирение может вызвать задержку полового развития. Сейчас много говорится о том, что возраст начала пубертата опять может снизится, в том числе и за счет того, что у многих детей имеется избыточная масса тела. Однако эту точку зрения не подтверждают общепопуляционные исследования. Хронические болезни и недостаток питания могут задержать половое развитие. Возраст становления менархе четко прослеживается у пар «мать–дочь» и внутри различных этнических групп, что свидетельствует о влиянии генетических факторов.

ФИЗИОЛОГИЯ ПУБЕРТАТА

Клинические изменения, связанные с пубертатом

Для оценки полового развития мальчиков и девочек широко используются описательные стандарты, предложенные Таннером (стадии сексуального созревания, или, чаще, стадии по Таннеру). В них фокусируется внимание на специфических особенностях, выявляемых при осмотре, и можно объективно записать постепенное развитие вторичных половых признаков, которые иначе могут быть пропущены. Возможна и самостоятельная оценка полового развития по прилагаемым картинкам, однако надежность такого метода остается спорной. Таким образом, чтобы оценить, начался уже процесс пубертата или только идет подготовка к нему, необходимо произвести осмотр.

А. Изменения у девочек

Как отмечено в продолжительных исследованиях, первым признаком пубертата у девочек является повышение скорости роста, которое отмечает начало пубертатного ростового скачка. В клинической практике оценка роста у девочек не производится так часто, чтобы заметить эти изменения, однако даже при быстром осмотре обычно можно заметить начало развития груди. Развитие молочной железы происходит в основном под влиянием овариальных эстрогенов, хотя и другие гормоны принимают участие в этом процессе (рис. 16.1). Размеры и форма груди определяются генетическими факторами и особенностями питания, однако характерные признаки каждой стадии, представленные на рис. 16.1, сходны у всех женщин. Вероятно, как следствие повышения секреции эстрогенов в период становления менархе, в пубертате происходят стандартные изменения размеров ареолы: на стадиях от B1 до B3 размер ареолы меняется незначительно (в среднем на 3–4 мм), однако значительно увеличивается на последующих стадиях (в среднем 7,4 мм на стадии B4 до 10 мм на стадии B5). Ареола становится более пигментированной и приподнимается по мере развития молочной железы. К другим изменениям, отражающим повышение эстрогенизации, относят увеличение больших и малых половых губ, потемнение красноватого оттенка слизистой влагалища (вследствие корнификации влагалищного эпителия) и продукцию прозрачного или слегка беловатого секрета перед наступлением менархе. Развитие лобкового оволосения (см. рис. 16.2) определяется в основном секрецией надпочечниковых и овариальных андрогенов. Обычно рост молочной железы и полового оволосения происходит параллельно, однако, так как возможно несовпадение стадий, развитие молочной железы и лобкового оволосения лучше оценивать отдельно.

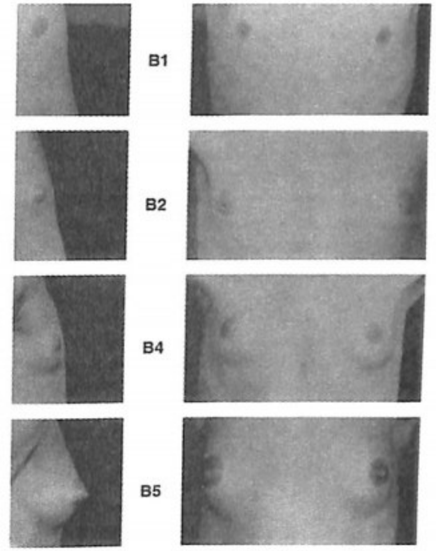


Рис. 16.1. Стадии развития молочных желез согласно классификации Маршалла и Таннера. ***Стадия B1:*** Препубертатная, приподняты только соски. ***Стадия B2:*** Начальное развитие молочной железы, небольшое возвышение молочной железы и соска, увеличение диаметра ареолы. ***Стадия B4:*** Дальнейшее развитие ареолы и соска с формированием второй возвышенности над тканью молочной железы (не показано). ***Стадия B5:*** Стадия зрелости; выступает только сосок, контур между молочной железой и ареолой сглажен. (Фотографии из публикации *Wieringen J.C.* с соавт., 1971, с разрешения.)

По данным сонографических исследований во время пубертата изменяется размер и форма матки; на фоне длительного воздействия эстрогенов увеличивается угол между телом и шейкой матки, формируется округлая форма матки, и она удлиняется на 3–5 см или более. По мере прогрессирования пубертата увеличиваются в размерах яичники: от объема менее 1 мл до 2–10 мл. У здоровых девочек в препубертате определяются маленькие кисты, и в течение пубертата могут быть «мультикистозные» изменения, однако обычно нет поликистозных изменений, которые находят при патологическом течении пубертата или у здоровых девушек репродуктивного возраста. Опытные врачи ультразвуковой диагностики могут определить стадию развития матки и яичников, сравнивая их с имеющимися стандартами.

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

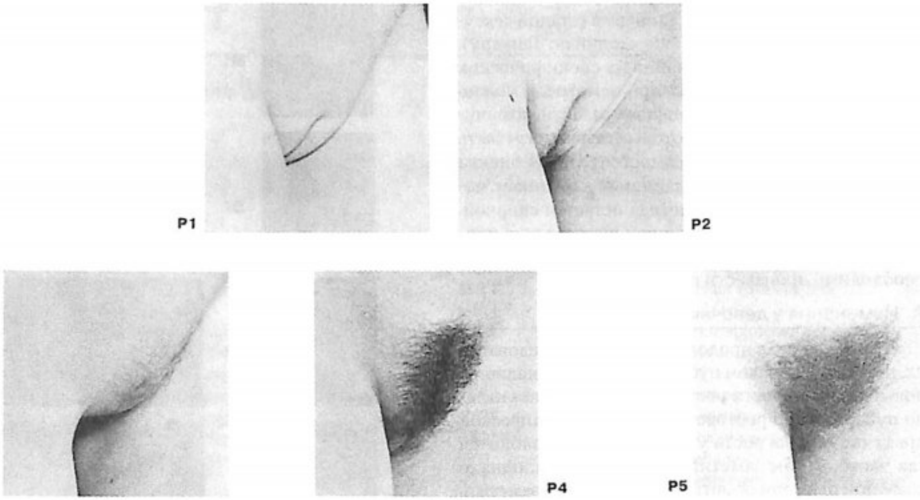


Рис. 16.2. Стадии женского лобкового оволосения согласно классификации Маршалла и Таннера. ***Стадия Р1:*** Препубертатная; никакого другого оволосения, кроме пушковых волос на передней брюшной стенке (т.е. нет лобкового оволосения). ***Стадия Р2:*** Рост редких длинных, слегка пигментированных, прямых или слегка закрученных волос в основном вдоль половых губ. ***Стадия Р3:*** Рост более пигментированных, жестких, кудрявых волос, которые распространяются на область лобка. ***Стадия Р4:*** Волосы взрослого типа, однако занимают меньшую поверхность по сравнению с большинством взрослых, оволосение отсутствует на промежности и внутренней поверхности бедер. ***Стадия Р5:*** Волосы как у взрослых по количеству и типу, расположены в виде перевернутого треугольника (классическое женское лобковое оволосение). Небольшое количество волос на внутренней поверхности бедер, но не по белой линии живота или не дальше основания перевернутого треугольника. (Фотографии из публикации *Wieringen J.C.* с соавт., 1971, с разрешения.)

Б. Изменения у мальчиков

Первым признаком пубертата у мальчиков обычно является увеличение продольного размера яичка более 2,5 см, исключая эпидидимис: это соответствует тестикулярному объему 4 мл или более. В основном увеличение объема яичника происходит за счет развития семенных канальцев под стимулирующим влиянием ФСГ, и в меньшей степени за счет увеличения клеток Лейдига под влиянием ЛГ. Таким образом, если происходит стимуляция только клеток Лейдига, например при ХГ-продуцирующих опухолях, яички не достигают размеров, соответствующих нормальному пубертату. Лобковое оволосение развивается под воздействием надпочечниковых и тестикулярных андрогенов, и классифицируется отдельно от развития наружных половых органов, как описано на рис. 16.3. Результаты продольного исследования более 500 подростков показали, что к классическим 5 стадиям пубертатного развития, возможно, необходимо добавить еще одну – стадию 2а (отсутствие лобкового оволосения при увеличении объема яичек до 3 мл или более). У 82% пациентов, достигших стадии 2а, отмечается дальнейшее пубертатное развитие в течение последующих 6 мес.: значит, если при обследовании отмечается стадия 2а, можно ожидать в ближайшее время дальнейшего спонтанного прогрессирования полового развития. Появление сперматозоидов в утренней порции мочи (спермархе) наблюдается примерно в среднем возрасте 13,4 лет или в соответствующем костном возрасте, обычно это появляется на стадии развития гениталий 3–4 и лобкового оволосения 2–4. Надо отметить, что сперматурия более характерна для раннего пубертата, чем для позднего, это позволяет предположить, что сперма выделяется непосредственно в мочу на ранних стадиях пубертата, в то время как на поздних стадиях наличие спермы в моче может быть связано с эякуляцией. Тем не менее есть сообщения о мальчиках, у которых в моче обнаруживалась сперма и не было признаков полового развития.

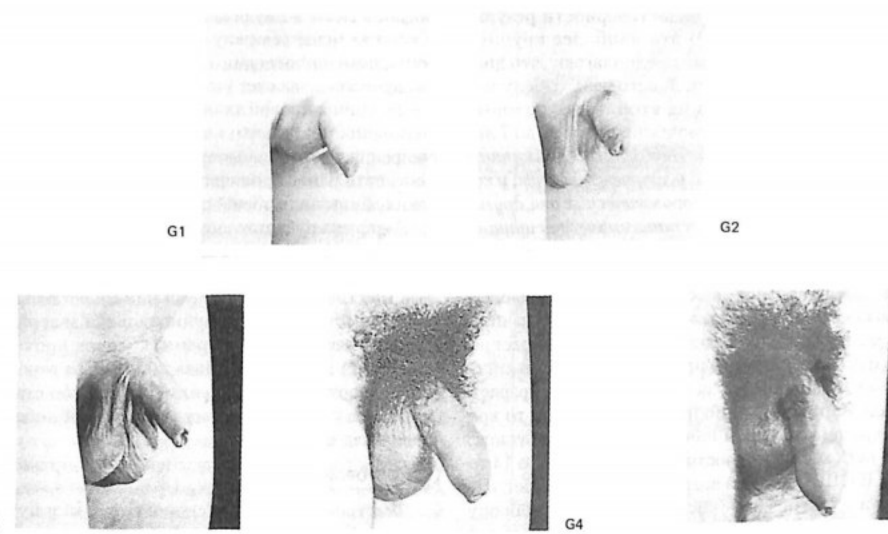


Рис. 16.3. Стадии развития наружных гениталий и лобкового оволосения у мальчиков согласно классификации Маршалла и Таннера. **Гениталии: *Стадия G1:*** Препубертатная; яички, мошонка и половой член такого же размера и таких же пропорций, как в раннем детстве. ***Стадия G2:*** Мошонка и яички увеличиваются, изменяется текстура мошонки, появляется ее некоторая складчатость. Нет увеличения размеров пениса. ***Стадия G3:*** Начинается рост полового члена, преимущественно в длину, но с небольшим увеличением и в диаметре; дальнейший рост мошонки и яичек. ***Стадия G4:*** Дальнейшее увеличение длины и диаметра пениса с формированием желез. Еще большее увеличение яичек и мошонки. Потемнение кожи мошонки. ***Стадия G5:*** Наружные половые органы взрослые по размерам и формам. После того как достигнута стадия G5, дальнейшего увеличения размеров половых органов не отмечается. **Лобковое оволосение: *Стадия G1:*** Препубертатная; никакого другого оволосения, кроме пушковых волос на передней брюшной стенке (т.е. нет лобкового оволосения). ***Стадия G2:*** Рост редких, длинных, слабо пигментированных, пушистых, прямых или слегка закрученных волос, преимущественно вокруг основания полового члена. ***Стадия G3:*** Волосы темнее, жестче и гуще, распространяются более широко. ***Стадия G4:*** Волосы взрослого типа, но покрывают гораздо меньшую область по сравнению с большинством взрослых. Нет роста волос по медиальной поверхности бедер. ***Стадия G5:*** Волосы как у взрослых по количеству и типу, расположены в виде перевернутого треугольника. Рост волос по медиальной поверхности бедер, но не по белой линии живота или не дальше основания перевернутого треугольника. У большинства мужчин отмечается дальнейшее распространение лобкового оволосения. (Фотографии из публикации *Wieringen J.C.* с соавт., 1971, с разрешения.)

Важно отметить, что мальчики достигают репродуктивной зрелости до физического созревания и, особенно, до психологического взросления.

В. Возраст наступления пубертата

В идеале, верхние и нижние границы возраста начала пубертата должны быть на 2,5 стандартных отклонения (SD) выше и ниже средних показателей возраста начала полового созревания (отмечается у 98,8% лиц в нормальной популяции). Ранее не проводилось сравнительных исследований по изучению возраста начала развития вторичных половых признаков у здоровых американских подростков, и в национальных исследованиях были сообщения о детях, которым было 12 лет или старше. Европейские стандарты, рекомендованные Таннером, были адаптированы для применения в США. Тем не менее исследование 17 070 девочек, которое было проведено в поликлиниках специально обученным медицинским персоналом во время обычных визитов, позволило проследить появление признаков полового развития с 3-летнего возраста. Исследование выявило, что у белых девочек стадия В2 развития молочных желез наблюдается у 3% к 6 годам и у 5% – к 7 годам; в то время как у девочек негроидной расы стадия В2 отмечалась у 6,4% девочек в 6 лет и 15,4% к 7 годам. Хотя это были не рандомизированные лица из популяции

(что неизбежно ведет к недостоверности результатов), из имеющихся — это наиболее крупное исследование. Эти данные предполагают, что диагноз преждевременного полового развития лучше определять как появление вторичных половых признаков у здоровых девочек белой расы до 7 лет и у негритянок до 6 лет. *Необходимо применять эти рекомендации только у здоровых девочек, у которых нет симптомов неврологических или других заболеваний, приводящих к патологической инициации пубертата, чтобы не пропустить серьезный диагноз.*

Последние данные показывают, что у мальчиков с повышением индекса массы тела пубертат начинается раньше. Однако в общей популяции возраст начала пубертата от этого не меняется, и у мальчиков возраст 9 лет принят как нижняя граница возраста начала нормального полового развития, в то время верхней границей начала пубертата считается 13,5 лет (хотя для простоты часто говорят о 14 годах). В США средний возраст менархе 12,8 лет, и он существенно не изменился с тех пор, как были опубликованы результаты правительственного исследования в 1974 г. У девочек белой расы менархе наступает позже (12,9 лет), чем у девочек негроидной расы (12,3 лет), однако разница в 6 месяцев меньше, чем разница в 1 год в возрасте начала пубертата. Компенсация происходит за счет скорости развития, и девочкам, у которых нормальный пубертат начинается раньше, требуется более длительное время для достижения менархе, чем тем девочкам, у которых пубертат начался позже.

В США продолжается дискуссия о более раннем возрасте начала пубертата у детей, и часто высказывается мнение о том, что ожирение и эндокринные изменения окружающей среды влияют на это явление. Внимательное рассмотрение всех больших исследований, проведенных в течение последних нескольких десятилетий (по многим причинам общая сумма сведений не пригодна для анализа), не показало общее снижение возраста менархе или возраста, когда появляются клинические симптомы пубертата. Более того, из ограниченных данных неясно, что повышение индекса массы тела способствует раннему началу пубертата. Из продольных исследований только видно, что у девочек, которые развиваются раньше, в дальнейшем есть тенденция к увеличению массы тела по сравнению с теми, которые стали развиваться позже. Таким образом, ответ на вопрос, что является причиной, а что следствием, — остается открытым. Исследование Bogalusa Heart Study показало увеличение разницы в возрасте менархе между афро-американками и европейками за последние десятилетия, возможно, это произошло за счет разницы в массе тела и распределения жировой ткани. Есть вполне реальная возможность того, что из-за повышения частоты ожирения у детей половое развитие и менархе будут наступать раньше, однако в настоящее время нет таких данных для общей популяции.

Задержка пубертатного развития после верхней границы нормального возрастного лимита может быть признаком гипоталамических, гипофизарных или гонадных нарушений или может быть вариантом нормы (конституциональная задержка). Также имеет значение время, которое проходит с момента начала пубертата до полного взросления, задержки в достижении какой-либо стадии пубертата могут также указывать на какой-либо тип гипогонадизма.

Г. Ростовой скачок

Быстрое увеличение скорости роста в пубертате (пубертатный ростовой скачок) происходит под сложным эндокринным контролем гормонов щитовидной железы, гормона роста (ГР) и половых стероидов. В пубертате увеличивается амплитуда секреции ГР и продукция ИРФ-1; в течение 1 года после увеличения скорости роста достигается пик концентрации ИРФ-1, и на протяжении последующих 4 лет она остается выше, чем у взрослых лиц. Для пубертатного ростового скачка важны ГР и половые гормоны; если отсутствуют тот или иной или и те и другие гормоны — ростовой скачок снижен или отсутствует. Половые стероиды стимулируют продукцию ИРФ-1 непосредственно в хрящевой ткани, и опосредованно — увеличивая продукцию гормона роста. Недавно было показано, что эстрогены являются наиболее важным фактором стимуляции созревания хондроцитов и остеобластов, приводящим в конечном итоге к закрытию зон роста. Описан пациент с дефицитом эстрогеновых рецепторов, который был высокого роста, продолжал расти после 20 лет, при этом отмечалось значительное отставание созревания скелета (и снижение минеральной плотности кости). У пациентов с ароматазной недостаточностью и, следовательно, сниженной конверсией тестостерона в эстрадиол также наблюдается отставание костного возраста и снижение плотности костной ткани, они продолжают расти даже в третьей декаде жизни. На фоне лечения экзогенными эстрогенами увеличивается

костный возраст и повышается минеральная плотность кости. Такие пациенты демонстрируют ключевую роль эстрогенов в созревании костного скелета, закрытии зон роста, а также в повышении минеральной плотности кости.

Необходимо учитывать, что у детей с преждевременным половым развитием пубертатный ростовой скачок может быть достаточным, чтобы замаскировать сопутствующую недостаточность ГР. Такая ситуация может возникнуть, например, у ребенка с опухолью головного мозга, вызвавшей преждевременное половое развитие. Проводимая лучевая терапия по поводу опухоли приведет к снижению секреции ГР.

У девочек ростовой скачок начинается в раннем пубертате и в большинстве случаев заканчивается к менархе. У мальчиков ростовой скачок начинается ближе к концу пубертата, примерно на 2 года позже, чем у девочек. Общее увеличение роста во время пубертатного ростового скачка происходит в среднем у девочек на 25 см, у мальчиков — на 28 см. Средняя разница в росте между мужчинами и женщинами примерно в 12 см формируется частично за счет различий в росте до пубертата и частично за счет различий в величине ростового скачка.

Д. Изменения композиции тела

В период полового созревания происходят также заметные изменения состава тела. У мальчиков и девочек до пубертата имеется одинаковое количество тощей массы, костной массы и массы жировой ткани, однако у взрослых мужчин тощей, костной и мышечной массы в 1,5 раза больше, чем у женщин, в то время как у женщин масса жира в 2 раза больше, чем у мужчин. Девочки на несколько лет раньше мальчиков достигают пика тощей массы и костной массы, а также набирают соответствующий процент жировой ткани; у них также раньше отмечается пик скорости роста и прибавки массы тела.

Наиболее важные этапы формирования костей отмечаются в младенчестве и в период полового созревания. Пик минерализации костей у девушек отмечается между 14 и 16 годами, в то время как у юношей позже — в 17,5 лет; у обоих полов это происходит после достижения максимальной скорости роста (рис. 16.4). Плотность костей определяется генетическими факторами; у членов одной семьи выявляется снижение минеральной плотности кости даже при обследовании до периода полового созревания. У пациентов с задержкой пубертата

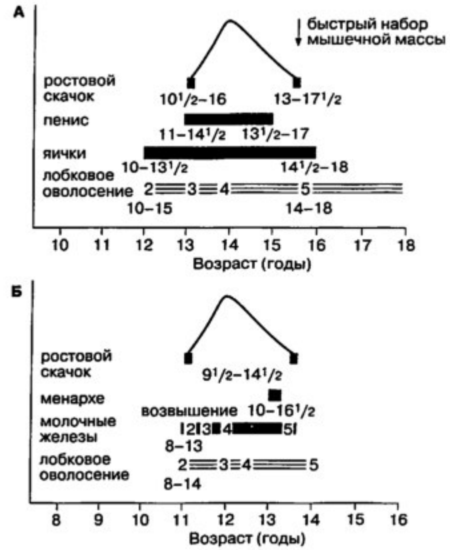


Рис. 16.4. Последовательность появления вторичных половых признаков у британских мальчиков ***(А)*** и девочек ***(Б)***. Указаны границы возрастных вариаций для британских подростков. У американских подростков пубертат начинается раньше по сравнению с британскими (см. текст). (Перепечатано с разрешения из *Marshall W.A., Tanner J.M.*: Variations in pattern of pubertal changes in boys. Arch Dis Child. 1970; 45: 13.)

любого происхождения отмечается значительное отставание созревания костей и отсроченное достижение пика костной массы, хотя у лиц с конституциональной задержкой роста и полового развития плотность костной массы достигает нормальных значений в дальнейшем. Умеренные физические нагрузки повышают плотность костной массы, однако избыточные физические упражнения сами по себе могут вызвать задержку полового созревания; у девушек конечным итогом избыточных физических нагрузок может стать сочетание аменореи, индуцированной физическими упражнениями, преждевременного остеопороза и расстройств пищевого поведения, это сочетание известно как «триада женщин-атлеток».

К сожалению, в США только небольшое число подростков получают рекомендованное для ежедневного употребления количество кальция (более 1000 мг в день в зависимости от возраста), и вполне возможно, что в ближайшем будущем нас ожидает

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

эпидемия остеопении или даже остеопороза среди нормальных подростков. Особенно важно, чтобы достаточное количество кальция принимали лица с задержкой или отсутствием полового созревания, а также пациенты, получающие лечение агонистами гонадотропин-рилизинг гормона.

Е. Другие пубертатные изменения

Изменения концентраций половых стероидов прямо или опосредованно становятся медиаторами и других изменений, характерных для периода полового созревания. В этом возрасте может дебютировать себорейный дерматит. Изменяется флора ротовой полости, и может развиться периодонтит, редко встречающийся в детском возрасте. Усиливается инсулинорезистентность как у здоровых лиц, так и у подростков с сахарным диабетом 1-го типа; возможно, это связано с повышением секреции ГР в этот период.

Эндокринные изменения от внутриутробного периода до пубертата

Секреция гипофизарных гонадотропинов находится под контролем гипоталамуса, который продуцирует импульсами ГнРГ в гипоталамо-гипофизарную портальную систему. Секреция ГнРГ осуществляется при помощи «гипоталамического пульсового генератора», который расположен в аркуатном ядре. Высокочувствительное обратное регулирование реализуется при помощи половых стероидов и ингибина, белка гонадного происхождения, при помощи которого контролируется частота и амплитуда секреции гонадотропинов во время полового развития лиц обоих полов и регулируется менструальный цикл у женщин (см. главу 14).

У мужчин ЛГ стимулирует клетки Лейдига продуцировать тестостерон, а ФСГ стимулирует клетки Сертоли продуцировать ингибин. По принципу обратной отрицательной связи ингибин подавляет продукцию ФСГ. Ингибин секретируется в импульсной манере, однако в течение пубертата его концентрации не изменяются.

У женщин ФСГ стимулирует гранулезные клетки продуцировать эстрогены и фолликулы секретировать ингибин; похоже, что ЛГ не играет существенной роли до менархе. В дальнейшем ЛГ запускает овуляцию и стимулирует клетки теки секретировать андрогены (см. главы 13 и 14).

А. Внутриутробный период

Концепция продолжающегося развития от плода до взрослого человека прекрасно иллюстрируется изменениями гипоталамо-гипофизарной оси. Гонадотропины определяются в гипофизе и сыворотке крови плода уже в первом триместре беременности. Содержание гонадотропинов в гипофизе постепенно повышается до середины беременности, а затем остается неизменным (достигает плато). В сыворотке крови плода максимальные концентрации ЛГ и ФСГ также определяются в середине беременности, однако затем они постепенно снижаются до родов. В течение первой половины гестации возрастает и содержание ГнРГ в гипоталамусе плода, а также происходит полное анатомическое формирование гипоталамо-гипофизарной системы. Эти данные совместимы с теорией раннего становления секреции ГнРГ, стимулирующего секрецию гонадотропинов гипофизом, за которым следует появление факторов, которые подавляют секрецию ГнРГ, и снижение содержания гонадотропинов во второй половине беременности. Обратная отрицательная связь быстрее формируется у плодов мужского пола, чем у женского, у мальчиков уже внутриутробно циркулируют определяемые концентрации тестостерона во второй половине гестации и более низкие по сравнению с девочками концентрации гонадотропинов.

Б. Изменения после рождения

К родам концентрации гонадотропинов подавлены, однако после родов, из-за постнатального клиренса высоких концентраций эстрогенов, действие ингибирующих факторов снижается, и в течение от нескольких месяцев до нескольких лет в сыворотке крови определяются пики ЛГ и ФСГ. У здоровых мальчиков в течение нескольких месяцев после родов концентрации тестостерона могут быть повышены до уровня середины пубертата. Несмотря на то что в течение первых двух лет жизни отмечаются пики ЛГ и ФСГ, в дальнейшем в период детства концентрации гонадотропинов остаются низкими. Эти всплески концентраций гонадотропинов и половых стероидов могут осложнять диагностику преждевременного полового развития в этом возрасте, так как трудно определить, эти гормональные показатели связаны с центральным преждевременным пубертатом или являются нормальными физиологическими.

В. Ювенильная пауза или минимальная секреция гонадотропинов в детстве

Несмотря на то что в детстве концентрации гонадотропинов низкие, чувствительные гормональные методы показывают, что уже имеется импульсный характер секреции, и начало пубертата характеризуется увеличением амплитуды импульсов, а не изменением их частоты. Средние суточные концентрации ЛГ, ФСГ и тестостерона заметно повышаются за 1 год до начала физиологических пубертатных изменений. У пациентов с первичным гипогонадизмом — как это наблюдается при синдроме дисгенезии гонад (синдром Тернера) — отмечается превышение нормального типа секреции гонадотропинов с чрезвычайно высокими концентрациями ЛГ и ФСГ в течение уже первых нескольких лет жизни (см. главу 15). Из этих клинических наблюдений видно, что обратная отрицательная связь регулирует секрецию гонадотропинов уже в детстве, и без секреции половых стероидов или ингибина, которые подавляют продукцию ЛГ и ФСГ, наблюдаются значительно повышенные концентрации гонадотропинов в сыворотке крови. У здоровых лиц и у пациентов с гипогонадизмом в середине периода детства концентрации гонадотропинов ниже, чем в неонатальном периоде, однако пределы колебаний значений ЛГ и ФСГ выше при первичном гипогонадизме. Причины снижения концентрации гонадотропинов у пациентов с первичным гипогонадизмом в детстве не вполне понятны, возможно, это связано с повышением влияния центральной нервной системы на секрецию гонадотропинов в этот период жизни. Таким образом, как у здоровых лиц, так и у пациентов с гипогонадизмом, ювенильная пауза обусловлена тем, что центральная нервная система контролирует секрецию ГнРГ.

Г. Перипубертатное увеличение секреции гонадотропинов

У детей в препубертатном периоде наблюдается циркадный ритм секреции ЛГ и ФСГ с низкой амплитудой и низкие уровни половых стероидов, секретирующихся в ответ на ритм гонадотропинов. Задержка во времени, вероятно, связана с тем, что для биосинтеза и секреции половых стероидов требуется определенный период. Таким образом, изменения, описанные далее, не впервые возникают, а базируются на существующей схеме эндокринной секреции. В перипубертатный период увеличивается амплитуда и частота импульсов эндогенной секреции ГнРГ в ранние ночные часы, и через несколько часов наблюдается повышение концентраций тестостерона или эстрогенов, предположительно вследствие того, что ароматизация происходит с задержкой на некоторые время, — схема, которая отличается от препубертатного периода в основном характерным для пубертата увеличением амплитуды секреции (см. рис. 16.5). По мере прогрессирования пубертата пики секреции ЛГ и ФСГ все чаще и чаще регистрируются в период бодрствования, и, наконец, в позднем пубертате пики присутствуют в течение всего времени суток, устраняя циркадные колебания.

В перипубертатный период эндокринные изменения происходят до начала развития вторичных половых признаков. Секреция гонадотропинов становится менее чувствительной к обратному отрицательному подавлению. До этого времени малые дозы половых стероидов достаточны для снижения секреции гонадотропинов, однако после индукции пубертата для подавления секреции ЛГ и ФСГ требуются значительно большие дозы гормонов.

«Пусковой момент», запускающий начало пубертата, не известен, однако в этом процессе принимают участие некоторые нейротрансмиттеры.

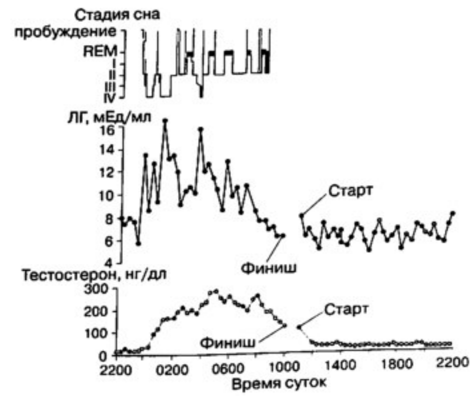


Рис. 16.5. Содержание ЛГ и тестостерона в плазме крови, измеренное в течение 24 часов у 14-летнего мальчика на стадии 2 пубертата. Результаты определения крови в ночные часы расположены в соответствии с фазами сна по данным электроэнцефалограммы, однако нет взаимосвязи между содержанием ЛГ и стадией сна. (Перепечатано с разрешения из *Boyar R.M. et al.:* Simultaneous augmented secretion of luteinizing hormone and testosterone during sleep. J Clin Invest. 1974; 54: 609.)

например гамма-аминомасляная кислота и N-метил-D-аспартат. Недавно был выделен KISS1, человеческий метастатический супрессорный ген в локусе 19p13.3, который кодирует пептид из 145 аминокислот метастин (или kiss-пептид). Метастин является эндогенным агонистом GPR54, Gq/11-связанного рецептора семейства родопсина (рецептор метастина), который находится в головном мозге, преимущественно в гипоталамусе и базальных ганглиях, а также в плаценте.

В период от ювенильной до среднепубертатной стадий у интактных обезьянок мужского и женского пола увеличивается содержание мРНК KISS1. Более того, введение KISS1 по интрацеребральному катетеру ювенильным самкам макаки-резус, ранее отвечавшим на введение ГнРГ (так называемый GhRH-primed), дополнительно стимулирует выброс ГнРГ, который прекращается инфузией антагониста ГнРГ. Таким образом, постулировано, что в гипоталамусе приматов в конце ювенильного периода может активизироваться KISS1 через рецептор GPR54 и вызвать повышение амплитуды импульсной секреции ГнРГ в пубертате, выполняя роль триггера начала полового созревания.

Для определения концентрации гонадотропинов были разработаны высокочувствительные «сэндвич» исследования (ИРМИ и ИХМИ). Они могут быть использованы для определения стадии пубертата на основе базальных проб без необходимости определения проведения тестов с ГнРГ (см. пробы с ГнРГ и агонистами ГнРГ в разделе «Центральное преждевременное половое развитие»). Повышенное содержание ЛГ (> 0,3 Ед/л), определенное при помощи наборов третьего поколения в пробе из нескольких образцов сыворотки крови, является чувствительным предиктором стимулированного ГнРГ пика секреции ЛГ, и таким образом указывает на центральное преждевременное половое развитие или начало физиологического пубертата. При помощи этих наборов третьего поколения можно также зафиксировать значимое логарифмическое увеличение спонтанной секреции ЛГ на поздних стадиях препубертата и на ранних стадиях пубертата, когда объем яичек увеличивается с 1 до 10 мл; степень увеличения ЛГ в этот период времени гораздо больше по сравнению с увеличением ЛГ на поздних стадиях пубертата. Степень повышения концентрации тестостерона также гораздо больше на ранних стадиях пубертата, что коррелирует с увеличением содержания ЛГ в этот же ранний период полового созревания.

Д. Секреция половых стероидов

Секреция половых стероидов коррелирует с развитием секреции гонадотропинов. Во время постнатального периода на фоне эпизодического повышения секреции гонадотропинов концентрации половых стероидов в сыворотке крови также периодически повышаются. Это является показателем потенциала секреторной активности неонатальных гонад. Позже, на фоне снижения секреции гонадотропинов уменьшается и продукция половых стероидов гонадами, однако при соответствующей стимуляции — ЛГ или чХГ для яичек и ФСГ для яичников — продукция половых стероидов может происходить в полном объеме. При использовании сверхчувствительных методов определения эстрогенов отмечено, что в препубертате содержание эстрадиола у девочек выше, чем у мальчиков, что свидетельствует об определенной базальной овариальной активности в период ювенильной паузы. С началом пубертата продукция половых стероидов прогрессивно увеличивается. В раннем пубертате половые стероиды, как и гонадотропины, секретируются в циркадном ритме и связываются с ГСПГ, таким образом период полужизни у половых стероидов длиннее, чем у гонадотропинов. Значит, определение среднесуточных концентраций половых стероидов лучше помогает в определении начала пубертата, чем определение средних концентраций гонадотропинов, однако до сих пор эта методика безошибочно не отработана.

Большая часть (97–99%) циркулирующих эстрадиола и тестостерона находится в связанном с ГСПГ виде. Активными являются свободные фракции гормонов, однако ГСПГ модулирует и активность общего тестостерона и эстрадиола. В препубертате у мальчиков и девочек имеются одинаковые концентрации ГСПГ, однако, так как тестостерон подавляет продукцию ГСПГ, а эстрадиол ее стимулирует, содержание ГСПГ у взрослых мужчин примерно в 2 раза ниже, чем у взрослых женщин. Следовательно, снижение концентрации ГСПГ усиливает эффекты андрогенов у мужчин; у взрослых мужчин по сравнению со взрослыми женщинами концентрация тестостерона в плазме крови выше в 20 раз, в то время как концентрация свободного тестостерона выше в 40 раз (см. главу 13).

Е. Стимуляция ГнРГ

Развитие пубертата можно оценить при помощи внутривенного введения экзогенного ГнРГ. В детей до двух лет на введение ГнРГ отмечается значимое повышение концентраций ЛГ и ФСГ. В период ювенильной паузы (т.е. период снижения гонадотропинов после 2-летнего возраста и до пубертата) отмечается снижение ответа ЛГ на введение экзогенного ГнРГ. В перипубертатном периоде введение 100 мкг ГнРГ внутривенно стимулирует значительное повышение концентраций ЛГ, и этот ответ сохраняется во взрослом периоде жизни. Существенного изменения ответа ФСГ на стимуляцию ГнРГ после начала пубертата не отмечается, хотя выброс ФСГ у девочек больше, чем у мальчиков. Гонадотропины секретируются в импульсном режиме в ответ на эндогенный ГнРГ, который сам продуцируется эпизодически с частотой 1 пульс каждые 90–120 минут в ответ на работу «импульсного генератора» центральной нервной системы. ГнРГ можно вводить пациенту эпизодическими болюсами при помощи специальной программированной помпы, что позволит имитировать натуральную физиологическую секрецию. В препубертате, когда еще не отмечается пиков секреции гонадотропинов, достаточно несколько дней подобного введения экзогенного ГнРГ для стимуляции пубертатной секреции гонадотропинов. При помощи такого импульсного введения ГнРГ можно восстановить секрецию гонадотропинов у пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом, у которых нет нормальной эпизодической секреторной активности гонадотропинов.

Этот феномен используют в клинической практике для индукции овуляции или сперматогенеза. Изменяя время между импульсами ГнРГ, можно регулировать соотношение концентраций ФСГ к ЛГ, как это делается на фоне изменения частоты пульсов эндогенного ГнРГ в течение нормального менструального цикла и пубертата. Повышение частоты импульсов ГнРГ увеличивает соотношение ЛГ/ФСГ, повышение соотношения характерно для середины цикла и перипубертатных изменений. С другой стороны, если ГнРГ вводится в постоянном режиме, короткий период повышения секреции гонадотропинов сменяется подавлением ЛГ и ФСГ (см. ниже). Этот эффект используют в лечебных целях для терапии центрального преждевременного полового развития.

Ж. Лептин и пубертат

Лептин — гормон, который продуцируют клетки жировой ткани — подавляет аппетит через взаимодействие с гипоталамическими рецепторами. Лептин играет основную роль в половом развитии мышей и крыс. У генетически измененных мышей без продукции лептина (ob/ob) пубертат не инициируется. Замещение лептина у таких мышей приводит к пубертатному развитию, и на фоне введения лептина у нормальных, но не зрелых особей наблюдается инициация и прогрессирование полового развития. У человека с дефицитом лептина в 9 лет отмечалось выраженное ожирение и костный возраст соответствовал 13 годам (возрасту нормального пубертата), однако значимых импульсов секреции гонадотропинов или клинических проявлений пубертата не наблюдалось. Лечение лептином привело к появлению пиков секреции гонадотропинов и началу полового развития. У лиц с дефицитом рецепторов к лептину также отмечаются различные нарушения пубертата. Эти и другие данные позволяют предположить, что лептин может быть тем самым неуловимым фактором, который запускает начало пубертата. У детей с ожирением пубертат и менархе начинаются в более раннем возрасте, и лептин является очень подходящим кандидатом для объяснения данного феномена.

Продольные исследования показывают, что у девочек в пубертате содержание лептина увеличивается синхронно увеличению жировой массы тела, в то время как у мальчиков лептин уменьшается на фоне увеличения тощей массы и уменьшения массы жира соответственно увеличению продукции тестостерона. Тем не менее похоже, что у здоровых подростков лептин не играет главную роль в инициации пубертата. Скорее повышение содержания лептина сопровождает половое созревание, чем вызывает его. Складывается впечатление, что лептин является необходимым компонентом пубертата, но не является главным стимулом полового развития.

Овуляция и менархе

Последней стадией развития гипоталамо-гипофизарной системы является становление обратной положительной связи, благодаря которой наступает овуляция и менархе. В яичниках содержится паракринная система, которая регулирует развитие или атрезию фолликулов; только на поздних стадиях пубертата в созревании фолликулов начинают принимать участие гонадотропины. После середины пубертата эстрогены в определенных концентрациях в определенное время могут стимулировать выброс гонадотропинов, в то время как в более высоких концентрациях они подавляют секрецию ЛГ и ФСГ. В поздней фолликулиновой фазе

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

менструального цикла повышается частота импульсов ГнРГ и повышается соотношение ЛГ/ФСГ. Это стимулирует яичники вырабатывать большее количество эстрогенов и приводит к выбросу ЛГ в середине цикла, что становится причиной овуляции. У пациентов с гипоталамической недостаточностью ГнРГ использование запрограммированной помпы, которая обеспечивает введение ГнРГ в импульсной режиме, может использоваться для восстановления фертильности.

Даже если в середине цикла присутствует выброс гонадотропинов, в течение первых менструальных циклов овуляция происходит не всегда; в течение первого года после менархе 90% циклов являются ановуляторными, и не раньше чем через 4–5 лет число ановуляторных циклов в год уменьшается до менее 20%. Тем не менее некоторые первые менструальные циклы могут быть овуляторными.

Таким образом, как у мальчиков репродуктивная зрелость формируется до физического созревания, так и у девочек способность к зачатию и сама беременность могут наступить до физического и эмоционального созревания.

Адренархе

Несмотря на то что в последние годы гипоталамо-гипофизарная система была хорошо охарактеризована, наше понимание механизмов контроля секреции надпочечниковых андрогенов остается во многом неполным. У здорового человека кора надпочечников с возраста 6–7 лет у девочек и 7–8 лет у мальчиков секретирует в увеличивающихся количествах слабые андрогены: ДГЭА, его сульфат ДГЭА-С и андростендион (табл. 16.1). Постоянное увеличение секреции надпочечниковых андрогенов сохраняется до позднего пубертата. Таким образом, адренархе (секреция надпочечниковых андрогенов) начинается на несколько лет раньше, чем гонадархе (секреция половых стероидов). У пациентов с болезнью Аддисона, у которых нет секреции надпочечниковых андрогенов, и пациентов с преждевременным адренархе, у которых надпочечниковые андрогены секретируются с ранних лет в больших количествах, гонадархе обычно наступает в нормальном возрасте; эти клинические наблюдения позволяют предположить, что возраст адренархе существенно не влияет на возраст гонадархе. Более того, у пациентов, получающих агонисты ГнРГ для подавления секреции гонадотропинов, отмечается прогресс адренархе, несмотря на супрессию ЛГ и ФСГ.

Различные метаболические изменения

Начало пубертата ассоциировано со многими изменениями лабораторных показателей, которые прямо или опосредованно вызваны повышением концентрации половых стероидов. Например, у мальчиков вследствие повышения концентрации тестостерона наблюдается повышение гематокрита и снижение концентраций ЛВП. Как у мальчиков, так и у девочек во время пубертатного ростового скачка отмечается повышение содержания щелочной фосфатазы (что ошибочно интерпретируется как признак опухоли или заболевания печени). Во время ростового скачка повышаются и концентрация ИРФ-1, которая больше зависит от содержания половых стероидов, чем от скорости роста. Пик концентрации ИРФ-1 отмечается через 1 год после пика скорости роста, и содержание ИРФ-1 остается повышенным на протяжении 4 лет, несмотря на то что снижается скорость роста. После начала пубертата у мальчиков уже можно определить содержание простатического специфического антигена, и это тоже становится биохимическим маркером пубертата.

ЗАДЕРЖКА ПУБЕРТАТА ИЛИ ОТСУТСТВИЕ ПУБЕРТАТА (ПОЛОВОЙ ИНФАНТИЛИЗМ)

Любой мальчик старше 14 лет или девочка старше 13 лет без развития вторичных половых признаков попадают за границы 2,5 SD отклонения от среднего возраста, и таким образом у них можно рассматривать задержку пубертата (табл. 16.2). Согласно таким критериям, у 0,6% подростков в здоровой популяции отмечается **конституциональная задержка** роста и полового развития. Такие пациенты нуждаются скорее в наблюдении, чем в лечении, и они пройдут все нормальные стадии пубертата, хотя и позже, чем их сверстники. Опытный врач должен принимать иногда трудное решение, кто из пациентов старше возраста, указанного в алгоритмах обследования, имеет конституциональную задержку полового развития, а у кого имеется органическое заболевание.

Конституциональная задержка роста и развития

Конституциональная задержка пубертата скорее имеется у пациента с задержкой начала полового развития, который отстает в возрасте от своих

Таблица 16.1. Содержание гонадотропинов и половых стероидов в плазме крови в период пубертата, определенное наборами третьего поколения[1]

	Мальчики				Девочки			
Стадия по Таннеру	ЛГ (Ед/л)	ФСГ (Ед/л)	Тестостерон (нг/дл)	ДГЭА-С (мкг/дл)	ЛГ (Ед/л)	ФСГ (Ед/л)	Тестостерон (нг/дл)	ДГЭА-С (мкг/дл)
I	0,02–0,42	0,22–1,92	2–24,2	5–265	0,01–0,21	0,50–2,41	5–10	5–125
II	0,26–4,84	0,72–4,60	5–70	15–380	0,27–4,12	1,73–4,68	5–115	15–150
III	0,64–3,74	1,24–10,37	15–280	60–505	0,17–4,12	2,53–7,04	5–180	20–535
IV	0,55–7,15	1,70–10,35	105–545	65–560	0,72–15,01	1,26–7,37	25–345	35–485
V	1,54–7,00	1,54–9,24	265–800	165–500	0,30–29,38	1,02–9,24	25–410	75–530

[1] Перепечатано с разрешения из *Fisher D.A.*: The Quest Diagnostics Manual: Endocrinology Test Selection and Interpretation, 3rd ed. Quest Diagnostics, 1998.

сверстников, однако у которого постоянно сохранялась нормальная скорость роста и у которого костный возраст отстает на 2,5 SD от средних показателей (рис. 16.6). Эти пациенты находятся на кривой распределения возраста начала пубертата в области более старшего возраста. В поддержку диагноза свидетельствуют семейный анамнез задержки пубертата у родителей или братьев/сестер. Во многих случаях, даже если в момент обследования нет клинических признаков начала пубертата, уже отмечается начальное повышение концентрации половых стероидов, и базальные концентрации ЛГ, измеренные при помощи ультрачувствительных наборов третьего поколения, а также выброс ЛГ в ответ на стимуляцию агонистами ГнРГ соответствуют значениям в пубертате. У мальчиков концентрации тестостерона выше 20 нг/мл (0,7 ммоль/л) в 8.00 утра также являются индикатором развития вторичных половых признаков, которое должно наступить в ближайшие месяцы.

В некоторых случаях требуется наблюдение на протяжении месяцев и лет, прежде чем будет поставлен диагноз. Обычно вторичные половые признаки появляются тогда, когда костный возраст соответствует 11 (у девочек) или 12 (у мальчиков) годам, однако могут быть значительные вариации. У большинства пациентов с конституциональной задержкой пубертата практически всегда появляются вторичные половые признаки к хронологическому возрасту 18 лет, хотя есть одно сообщение о том, как спонтанный пубертат наблюдался в 25 лет. Сообщения о случаях конституциональной задержки полового развития и синдрома Каллманна в одной семье говорят о возможной взаимосвязи между этими двумя состояниями (см. ниже и главу 5). Для конституциональной задержки пубертата характерно (наряду с гонадархе) отсроченное наступление адренархе.

Гипогонадотропный гипогонадизм

Отсутствие или снижение возможности секретировать ГнРГ гипоталамусом или секретировать ЛГ и ФСГ гипофизом приводит к формированию гипогонадотропного гипогонадизма. Определение говорит о том, что это необратимое состояние, которое требует заместительной терапии. Если, помимо гонадотропной недостаточности, нет дефицита других гипофизарных гормонов, до возраста ростового скачка у пациентов отмечается нормальный рост в отличие от пациентов с конституциональной задержкой пубертата. Костный возраст в детстве обычно не отстает от паспортного, однако не прогрессирует после того, как пациент достигает возраста, в котором половые стероиды должны стимулировать созревание скелета. Если гонадотропную недостаточность сопровождает недостаточность ГР, наблюдается выраженное отставание в росте.

А. Нарушения центральной нервной системы

1. Опухоли. Опухоли гипоталамуса или гипофиза могут повредить гипоталамо-гипофизарно-гонадную функцию, равно как и контроль над секрецией ГР, АКТГ, ТТГ, ПРЛ и вазопрессина. Таким образом, задержка пубертата может быть проявлением опухоли центральной нервной системы и может сопровождаться любым из следующих состояний: недостаточностью ГР, вторичным гипотиреозом, вторичным гипокортицизмом, гиперпролактинемией

Таблица 16.2. Классификация задержки пубертата

- **Конституциональная задержка роста и пубертата**
- **Гипогонадотропный гипогонадизм**
 - Нарушения ЦНС
 - Опухоли
 - Другие приобретенные нарушения
 - Врожденные нарушения гипоталамуса или гипофиза
 - Инфекции
 - Травмы
 - Облучение
- **Генетические дефекты гипоталамо-гипофизарной системы**
 - Изолированная гонадотропная недостаточность
 - Синдром Каллманна
 - Гонадотропная недостаточность без нарушения обоняния
 - Множественный дефицит гипофизарных гормонов
 - Сочетанные нарушения
 - Синдром Прадера–Вилли
 - Синдромы Лоуренса–Муна и Барде–Бидля
 - Хронические заболевания
 - Потеря массы тела
 - Неврогенная анорексия
 - Повышенные физические нагрузки у женщин-спортсменок
 - Гипотиреоз
- **Гипергонадотропный гипогонадизм**
 - Мужчины
 - Синдром Кляйнфельтера
 - Другие формы первичной тестикулярной недостаточности (включая последствия химиотерапии)
 - Дефекты ферментов яичек
 - Анорхия и крипторхизм
 - Женщины
 - Синдром Тернера
 - Другие формы первичной овариальной недостаточности (включая последствия химиотерапии)
 - Псевдосиндром Тернера
 - Синдром Нунан
 - XX и XY дисгенезия гонад

и несахарным диабетом. Приобретенное сочетание недостаточности функции аденогипофиза и нейрогипофиза является основанием для исключения опухоли гипоталамо-гипофизарной области.

Краниофарингиома является одним из наиболее распространенных типов опухолей гипоталамо-гипофизарной области, которые ведут к отсутствию или задержке полового развития. Это новообразование является производным кармана Ратке, однако может локализоваться в супраселлярной области. Наиболее часто краниофарингиомы встречаются в возрасте от 6 до 14 лет. Первыми жалобами могут быть головная боль, нарушения зрения, задержка роста, полиурия и полидипсия; первые признаки заболевания включают зрительные нарушения, атрофию зрительного нерва или отек диска зрительного нерва. Клинические проявления могут отражать гонадотропную, тиреотропную недостаточность или дефицит ГР. Лабораторные тесты могут выявить тот или иной тип гипофизарной недостаточности. К моменту постановки диагноза костный возраст обычно отстает от паспортного.

Характерным признаком краниофарингиомы является кальцификация супраселлярной области; при боковой краниограмме кальцификация отмечается у 80% пациентов, еще чаще этот признак выявляется при компьютерной томографии; однако кальцификация не обнаруживается при помощи магнитно-резонансной томографии. При томографии (КТ или МРТ) опухоль часто имеет вид кисты, и во время операции обнаруживается темная жидкость с высоким содержанием холестерина. Скорость роста у краниофарингиом крайне различна — некоторые растут крайне медленно, а другие имеют очень агрессивный характер. Маленькие эндоселлярные опухоли могут быть удалены трансназально, опухоли значительных размеров требуют частичной резекции и последующей лучевой терапии (см. главу 5).

К **экстраселлярным опухолям**, поражающим гипоталамус и приводящим к развитию полового инфантилизма, относятся герминомы, глиомы (иногда с нейрофиброматозом) и астроцитомы (см. главу 5). Однако эти опухоли могут приводить и к преждевременному половому развитию — в зависимости от типа гормональной активности и локализации опухоли. Такие интраселлярные опухоли, как хромофобные аденомы, редко встречаются у детей по сравнению со взрослыми. Гиперпролактинемия — с или без диагностированной микроаденомы или галактореи — может вызвать задержку пубертата; половое развитие прогрессирует на фоне лечения, снижающего содержание пролактина.

2. Другие приобретенные нарушения центральной нервной системы. Эти нарушения могут приводить к гипоталамо-гипофизарной дисфункции. Если гранулематозные заболевания — такие как болезнь

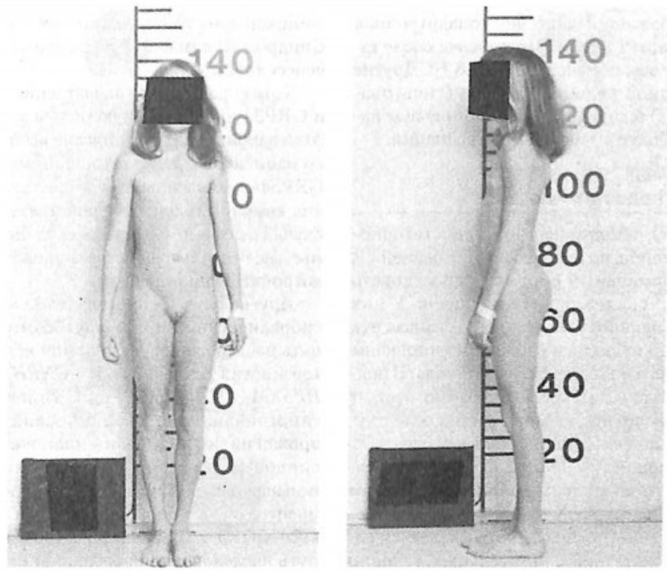


Рис. 16.6. Девочка, 13 лет 4 мес., с конституциональной задержкой роста и пубертата. Из анамнеза известно, что динамика роста была нормальная, однако всегда была низкорослость. На момент обследования рост 138 см (–4,5 SD), вес 28,6 кг (–3 SD). Недавно пациентка достигла ранней стадии 2 развития молочных желез, определяется железистая ткань около 1 см в диаметре в области правой молочной железы и 2 см в области левой. Слизистая влагалища бледная, нет лобкового оволосения. Кариотип 46, XX. Костный возраст соответствует 10 годам. После введения ГнРГ отмечалось повышение концентраций ЛГ и ФСГ, соответствующее пубертату. Содержание эстрадиола 40 пг/мл. В дальнейшем у нее отмечалось спонтанное прогрессирующее половое развитие. (Перепечатано с разрешения из *Styne D.M., Kaplan S.L.:* Pediatr Clin North Am. 1979; 26: 123.)

Хенда–Шюллера–Крисчена или гистиоцитоз X — поражают гипоталамус, наиболее часто развивается несахарный диабет, однако могут развиваться и другие гипоталамические нарушения, включая недостаточность гонадотропинов. Более редкими причинами гипогонадотропного гипогонадизма могут быть туберкулоидные или саркоидозные гранулемы, другие постинфекционные воспалительные повреждения, сосудистые нарушения или травмы.

3. Дефекты развития. Дефекты развития центральной нервной системы могут стать причиной гипогонадотропного гипогонадизма или других типов гипоталамической дисфункции. Волчья пасть и другие виды врожденной деформации нёба и верхней губы могут также ассоциироваться с гипоталамической дисфункцией. Оптическая дисплазия ассоциирована с маленькими гипопластичными дисками зрительных нервов и — у некоторых пациентов — с отсутствием прозрачной перегородки на пневмоэнцефалографии, КТ или МРТ (септооптическая дисплазия); часто сочетается с дефицитом гипоталамических гормонов (см. главу 5). Оптическую гипоплазию или дисплазию нужно четко дифференцировать от оптической атрофии; оптическая атрофия является приобретенным состоянием и может быть индикатором наличия гипоталамо-гипофизарной опухоли. Сочетание недостаточности аденогипофиза и нейрогипофиза может наблюдаться при врожденных дефектах срединных структур или быть приобретенными нарушениями. Развитие этой комбинации в раннем возрасте более характерно для врожденных повреждений, в то время как начало заболевания в позднем возрасте с большей вероятностью указывает на наличие опухоли.

4. Лучевая терапия. Облучение центральной нервной системы с вовлечением гипоталамо-гипофизарной области может привести к гипогонадотропному гипогонадизму, который начинается через 6–18 месяцев (или более) после процедуры.

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

Секреция ГР поражается чаще, чем гонадотропная функция, и дефицит ГР развивается даже после такой небольшой дозы облучения, как 18 Гр. Другие виды гипофизарной недостаточности (гипогонадизм, гипотиреоз) и гиперпролактинемия чаще наблюдаются при более высоких дозах радиации.

Б. Изолированная гонадотропная недостаточность

У пациентов с изолированной недостаточностью гонадотропинов, но нормальной секрецией ГР, наблюдается нормальный рост до подросткового возраста, однако снижен ростовой скачок. У них евнухоидные пропорции тела, величина размаха рук превышает величину роста и снижено соотношение величины верхнего и нижнего сегмента тела. В подростковом периоде у них костный возраст отстает от паспортного, и они продолжают расти после того, как здоровые лица уже остановились в росте.

Наиболее распространенной формой гипогонадотропного гипогонадизма является **синдром Каллманна 1** (рис. 16.7). У этих пациентов гипогонадотропный гипогонадизм сопровождается гипоплазией или аплазией обонятельных луковиц и гипосмией или аносмией; интересно, что пациенты сами могут не замечать, что они не различают запахи, и только специальные обонятельные тесты могут это выявить. При синдроме Каллманна не происходит миграция ГнРГ-содержащих нейронов из обонятельной пластинки (где они образуются) до медиального базального гипоталамуса. Это наследственный синдром с различными клиническими проявлениями, при котором у части членов семьи аносмия может быть с или без гипогонадизма. Х-сцепленный синдром Каллманна развивается вследствие делеции гена в регионе Xp22.3, вызванной отсутствием гена *KAL*, который судя по всему кодирует адгезивные молекулы. Наблюдается ассоциация синдрома Каллманна с ментальными нарушениями, хондродисплазией punctata и Х-сцепленным ихтиозом, который развивается вследствие дефицита стероидной сульфатазы. Заболевания, ассоциированные с синдромом Каллманна, могут включать поражение почек и костей, кроме того, у пациентов могут наблюдаться неопущение яичек, гинекомастия и ожирение. Описаны зеркальные движения рук (бимануальная синкинезия) с МР-подтвержденными нарушениями развития спинного мозга. Обычно характерен высокий рост, хотя он достигается позже. Синдром Каллманна 2 наследуется по аутосомно-доминантному типу и связан с мутацией гена *FGFR1*. Синдром Каллманна 3 наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Хотя складывается впечатление, что kiss-пептид и GRP54 играют важную роль в запуске полового созревания, до сих пор описано всего лишь несколько пациентов с дефектами системы «kiss-пептид–GRP54», выявленных после обследования нескольких семей и их близких родственников. Впервые случай с дефектом этих молекул был выявлен в семье, где несколько родственников имели гипогонадотропный гипогонадизм.

Другие случаи гипогонадизма могут возникать спорадически или через аутосомно-рецессивный путь наследования без аносмии вследствие дефектов многих генов, включая *GNRHR*, *GPR56*, *SF*-1, *HESX*-1, LHX_3 и *PROP*-1. С гипогонадотропным гипогонадизмом ассоциирована Х-сцепленная врожденная гипоплазия надпочечников, с этим синдромом связаны дефицит глицерол киназы и мышечная дистрофия. У многих, но не у всех пациентов обнаруживаются мутации гена *DAX1* в локусе Xp21.3-p.21.2. Описан аутосомно-рецессивный путь наследования врожденной надпочечниковой гипоплазии.

У некоторых пациентов страдает только секреция ЛГ и отмечается сперматогенез без секреции тестостерона (синдром фертильного евнуха); в других случаях может быть недостаток только ФСГ (см. главы 13 и 14).

В. Идиопатический гипофизарный нанизм

У пациентов с врожденной недостаточностью ГР рано отмечается отставание в росте (рис. 16.8); эта особенность отличает их от пациентов с дефицитом ГР на фоне гипоталамических опухолей, которые перестают расти после начала заболевания. Даже если у пациентов с дефицитом ГР нет гонадотропной недостаточности, без лечения ГР у них отмечается задержка пубертата, связанная с отставанием костного возраста. Однако если они получают адекватную терапию человеческим ГР, то половое развитие начинается в срок. У пациентов с сочетанием дефицита ГР и гонадотропинов пубертат не наступает даже тогда, когда их костный возраст достигает возраста начала пубертата. Идиопатический гипопитуитаризм обычно возникает спорадически, однако может быть аутосомно-рецессивный или Х-сцепленный путь наследования.

В анамнезе пациентов с идиопатическим гипопитуитаризмом часто встречаются родовая травма

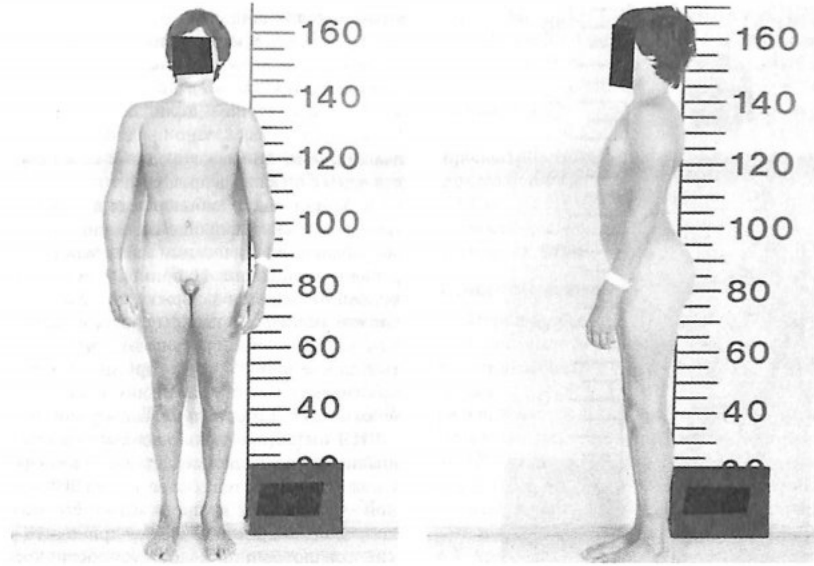


Рис. 16.7. Мальчик, 15 лет 10 мес., с синдромом Каллманна. Изначально был двусторонний крипторхизм, однако яички опустились в мошонку после курса лечения хорионическим гонадотропином. На момент обследования рост 163,9 см (−1,5 SD), соотношение роста сидя: стоя 0,86 (евнухоидное). Пенис размерами 6,3×1,8 см. Каждое яичко размерами 1×2 см. Содержание ЛГ в плазме не определяется, и после введения ГнРГ в дозе 100 мкг немного повышается; содержание ФСГ повышается незначительно; содержание тестостерона не меняется по сравнению с исходным уровнем 17 нг/дл. Пациент не чувствует обычные запахи. (Перепечатано с разрешения из *Styne D.M., Grumbach M.M.:* Reproductive Endocrinology. Yen S.S.C., Jaffe R.B. [editors]. Saunders, 1978.)

или тазовое предлежание. Тазовое предлежание с большей частотой встречается среди пациентов мужского пола.

Выявление сразу после рождения синдрома микрофаллоса (длина пениса < 2 см во время рождения вследствие гонадотропной недостаточности или дефицита ГР) и неонатального гипогликемического криза (вследствие врожденной недостаточности АКТГ или ГР) требует немедленного лечения во избежание повреждения центральной нервной системы (эти проявления могут наблюдаться при септооптической дисплазии). У пациентов с этим синдромом не наступает спонтанный пубертат. Тестостерон в низких дозах (тестостерона энантат, 25 мг внутримышечно каждый месяц, 3 инъекции) может увеличить размер пениса младенцев мальчиков с врожденным гипопитуитаризмом без значительного влияния на костный возраст. Микрофаллос может быть и у взрослых мужчин с изолированной недостаточностью ГР; на фоне терапии человеческим ГР у таких пациентов размеры полового члена несколько увеличиваются. Важно отметить, что при гипопитуитаризме лечение тестостероном приводит к адекватному увеличению размеров пениса, и нет необходимости рассматривать возможность перемены пола (см. главу 15).

Г. Другие нарушения

1. Синдром Прадера–Вилли. Синдром Прадера–Вилли возникает спорадически, и к его проявлениям относятся гипотония плода и новорожденного, низкий рост; плохой аппетит в младенчестве, однако затем ненасытный аппетит, приводящий к выраженному ожирению; характерное лицо с миндалевидным размером глаз, маленькими ладонями и стопами; умственная отсталость и эмоциональная нестабильность у лиц обоих полов; задержка менархе у девушек; микропенис и крипторхизм у мальчиков. У этих пациентов распространенным симптомом является остеопороз в подростковом возрасте.



Рис. 16.8. 20-летний мужчина с врожденным дефицитом соматолиберина, ТРГ, ГнРГ и КРГ. Рост на 8 SD ниже средних значений, размеры пениса 2×1 см. Костный возраст соответствует 10 годам, на боковой рентгенограмме отмечается уменьшение размеров турецкого седла. После введения ГнРГ в дозе 100 мкг отмечается минимальный подъем ЛГ по сравнению с базальным уровнем. Концентрации тестостерона не определяются и не повышаются после введения ГнРГ. (Перепечатано с разрешения из *Styne D.M., Grumbach M.M.:* Reproductive Endocrinology. Yen S.S.C., Jaffe R.B. [editors]. Saunders, 1978.)

однако если показана заместительная терапия половыми стероидами, это обычно помогает справиться с остеопорозом. Коррекция поведения может помочь при неудержимой прибавке массы тела. У пациентов обнаруживается делеция или транслокация хромосомы 15q11–13, полученной от отца; если аномалия этой области получена от матери, развивается синдром Ангелмана. Для диагностики заболевания проводится флуоресцентная in situ гидридизация этого участка хромосомы.

2. Синдромы Лоуренса–Муна и Барде–Бидля. Эти аутосомно-рецессивные состояния характеризуются ожирением, низким ростом, умственной отсталостью, пигментацией сетчатки глаза. У пациентов с этими синдромами часто диагностируют гипогонадотропный гипогонадизм и первичный гипогонадизм. Разница между синдромами заключается в том, что для синдрома Барде–Бидля (мутации в 1, 2, 4, 6, 7 или 8; нарушения связаны с дефектами базального тела реснитчатых клеток) характерны параплегии (см. главу 7), в то время как для синдрома Лоуренса–Муна — полидактилия и ожирение. Недавно было высказано предположение, что эти два синдрома описывают одно и то же состояние, как это и считалось в прошлом.

3. Хронические заболевания и нарушение питания. Задержка полового созревания может быть обусловлена хроническими заболеваниями или нарушениями питания. Например, у детей с тяжелой астмой отмечается задержка полового развития, которая приводит к низкому росту в подростковом возрасте, хотя они и достигают нормальной высоты в дальнейшем. У детей с другими хроническими заболеваниями при длительном наблюдении тоже не отмечается полного благополучия; например, у ВИЧ-инфицированных подростков отмечаются низкие темпы роста и медленное половое развитие. Снижение массы тела более чем на 20% от идеальной — вследствие хронического заболевания или добровольной диеты — может приводить к развитию гонадотропной недостаточности; восстановление массы тела до идеальной обычно приводит к возобновлению гонадотропной функции.

Хронические заболевания могут влиять на половое созревание независимо от питания. Например, гипоталамический гипогонадизм часто встречается при большой талассемии даже на фоне регулярных гемотрансфузий и хелатной терапии.

4. Невроrенная анорексия. Невроrенная анорексия является состоянием, при котором потеря массы тела связана с выраженным психологическим расстройством. Это состояние обычно встречается у девушек с нарушением восприятия собственного тела и проявляется в типичном поведении: отказе от пищи и индукции рвоты после ее приема. Потеря массы тела может быть настолько значительной, что могут развиться такие жизнеугрожающие состояния, как иммунная дисфункция, нарушения водно-электролитного баланса или сосудистый коллапс. У таких женщин классическим симптомом является первичная или вторичная аменорея, которая появляется при определенной потере массы тела, хотя есть наблюдения, что у женщин с невроrенной анорексией менструации прекращаются раньше, чем достигается существенное снижение массы тела. Другими эндокринными нарушениями при невроrенной анорексии являются повышение содержания ГР и снижение содержания ИРФ-1 (что характерно

для различных видов голодания), снижение концентраций трийодтиронина, снижение концентраций 1,25-дигидроксивитамина D_3 и повышение концентраций 24,25-гидроксивитамина D_3. Восстановление массы тела до соответствующих росту норм тем не менее не приводит к немедленному восстановлению менструального цикла. Отмечается повышение частоты встречаемости невроrенной анорексии среди балетных танцовщиц и студенток балетных училищ; среди этих пациенток отмечается повышение частоты выявления сколиоза и недостаточности митрального клапана. Функциональная аменорея может также встречаться у женщин с нормальной массой тела, которые перенесли психологический стресс. У женщин с невроrенной анорексией выявляются эндокринные изменения, более характерные для ранних стадий полового созревания: снижение выброса ЛГ в ответ на введение ГнРГ, нарушение ежемесячной цикличности секреции гонадотропинов, отставание дневных ритмов секреции гонадотропинов.

5. Повышение физической активности. У девушек, которые регулярно занимаются силовыми видами спорта (такими как атлетика или балет), могут наблюдаться задержка телархе, задержка менархе и нарушение регулярности или отсутствие месячных. Этот эффект не всегда связан со снижением массы тела, так как у некоторых женщин с аменореей менструальный цикл восстанавливается во время прекращения нагрузок (например, при постельном режиме во время болезни). У некоторых девушек повышенные физические нагрузки становятся причиной отсутствия менструаций даже при нормальной массе тела. Статистический анализ возраста менархе у матерей и вида спорта, которым занимаются их дочери, показал, что задержка развития некоторых гимнасток может быть связана с наследственной предрасположенностью к позднему менархе, что позволяет предположить, что основной причиной позднего менархе являются не сами занятия гимнастикой. С другой стороны, тревожные результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что интенсивные занятия гимнастикой с раннего возраста приводят к уменьшению конечного роста.

6. Гипотиреоз. Гипотиреоз может привести к задержке любых проявлений роста и развития, включая половое развитие и менархе. При тяжелом первичном гипотиреозе из-за сопутствующего повышения содержания пролактина может наблюдаться галакторея. На фоне лечения препаратами тироксина наблюдается ростовой скачок, нормальное прогрессирование полового развития и становление менструального цикла. Напротив, у некоторых пациентов тяжелый гипотиреоз может сопровождаться преждевременным половым развитием и галактореей из-за повышенных концентраций пролактина (синдром Ван–Вика–Грамбаха). Есть доказательства того, что избыточная продукция ТРГ может стимулировать секрецию ФСГ и приводить к повышению секреции эстрогенов и развитию молочных желез.

Гипергонадотропный гипогонадизм

Первичный гипогонадизм характеризуется повышением концентраций гонадотропинов из-за отсутствия обратного отрицательного эффекта половых стероидов. Наиболее частыми причинами гипергонадотропного гипогонадизма являются хромосомные или соматические нарушения (см. главу 15), однако изолированный гипогонадизм без других клинических симптомов может быть также при задержке пубертата. Если гипергонадотропный гипогонадизм присутствует у пациентов с Y-хромосомой или фрагментами Y-хромосомы (генетические мужчины или состояния, описанные ниже), должна проводиться дифференциальная диагностика с тестикулярной дисгенезией. При тестикулярной дисгенезии повышен риск рака гонад (тем не менее среди здоровых мальчиков риск рака яичек невысок; например, частота встречаемости рака яичка в Скандинавии 0,5 на 100 000 мальчиков детского возраста).

А. Синдром дисгенезии семенных канальцев (синдром Клайнфельтера) (см. главы 13 и 15)

Наиболее распространенным видом первичного поражения яичек является синдром Клайнфельтера (кариотип 47, XXY), распространенность которого среди мужчин составляет 1:1000. До пубертата у пациентов с синдромом Клайнфельтера отмечается уменьшение соотношения величин верхнего и нижнего сегментов тела, уменьшение объема яичек, а также чаще встречается задержка общего развития и личностные нарушения. Половое развитие обычно начинается в срок, так как при этом заболевании клетки Лейдига функционально меньше повреждены, чем семенные канальцы, и продукция тестостерона является адекватной для стимуляции начала пубертата. После начала пубертата концентрации гонадотропинов повышаются до уровня,

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

соответствующего кастрации; яички становятся плотными и редко превышают размер более 3,5 см в диаметре. В этот период отмечаются такие гистологические изменения, как гиалинизация семенных канальцев и фиброз, аденоматозные изменения клеток Лейдига, и нарушение сперматогенеза. Часто встречается гинекомастия, от пациента к пациенту варьирует стадия развития вторичных половых признаков.

Другие формы мужского гипергонадотропного гипогонадизма наблюдаются при кариотипах 46, XX/47, XXY, 48, XXYY, 48, XXXY и 49, XXXXY. Описано формирование мужского фенотипа и некоторых признаков синдрома Клайнфельтера при кариотипе 46, XX; возможно, в этих случаях происходит транслокация гена *SPY* на Х-хромосому (см. главу 15).

Б. Другие варианты первичного поражения яичек

Растущей когортой больных с нарушением функции яичек являются лица, перенесшие лечение по поводу злокачественных опухолей. К повреждению половых желез приводит химиотерапия — особенно алкилирующими агентами — или лучевая терапия на область гонад. Повреждение оказывается более серьезным, если лечение проводится во время пубертата, а не в препубертатный период; однако даже лечение в препубертате увеличивает риск гипогонадизма. У мальчиков, получавших в препубертатном периоде полихимиотерапию, может нормально прогрессировать половое развитие, хотя у них наблюдается повышение пика концентраций ЛГ, базальных и пиковых концентраций ФСГ после введения ГнРГ, а также снижение количества или отсутствие сперматозоидов в сперме. Таким образом, препубертатный статус не защищает ребенка от повреждения яичек при проведении химиотерапии, и нормальное половое развитие может маскировать значительные эндокринные и репродуктивные повреждения.

Сертоли-клеточный синдром (аплазия сперматогенных клеток) представляет собой врожденную форму поражения яичек, проявляющуюся азооспермией и повышением концентраций ФСГ, при этом отмечается нормальное половое развитие, нормальные концентрации тестостерона, и нет других патологических особенностей. Возможно, в продукции сперматоцитов играет роль фактор азооспермии (*AZF*), ген которого расположен на хромосоме Yq11.23.

У пациентов с синдромом Дауна может наблюдаться повышение концентраций ЛГ и ФСГ даже на фоне нормальных концентраций тестостерона, что, возможно, обусловлено частичным первичным гипогонадизмом.

В. Крипторхизм или анорхия

Если у пациента имеется мужской фенотип, кариотип 46, XY, и не пальпируются яички — это или крипторхизм, или анорхия. При крипторхизме после в/м введения чХГ в дозе 3000 Ед/м^2 отмечается подъем концентраций тестостерона выше 2 нг/мл, яички могут опуститься после курса лечения чХГ — инъекции 3 раза в неделю в течение 2 недель.

Если у пациента имеется повышение концентрации тестостерона, но не опускается яичко — значит, имеется крипторхизм; яички должны быть помещены в мошонку хирургическим путем для уменьшения риска повреждения из-за повышенной интраабдоминальной температуры и для более удобного наблюдения с целью выявления ранних опухолей гонад. Крипторхичные яички могут иметь врожденные нарушения и их функция может быть нарушена даже тогда, когда они были помещены в мошонку в первые годы жизни. Более того, при одностороннем крипторхизме неопущенное яичко может само по себе иметь анормальные гистологические особенности; у таких пациентов в 69% случаев отмечается уменьшение количества сперматозоидов. Таким образом, при одностороннем крипторхизме может наблюдаться бесплодие даже тогда, когда пациент получил раннее лечение по поводу своего заболевания. Кроме того, при орхиопексии можно случайно повредить семявыносящий проток, что приведет к формированию антител к сперме и станет самостоятельной причиной бесплодия. Это зависит от используемой хирургической методики.

Важно точно определить, присутствует ли хоть какая-нибудь тестикулярная ткань у пациента, так как имеется возможность малигнизации необнаруженной половой железы. Диагноз анорхии вследствие синдрома регресса тестикул может быть поставлен при помощи УЗИ, МРТ, лапаротомии, лапароскопии или определения гормональных показателей. Наличие антимюллерового гормона у ребенка свидетельствует о наличии тестикулярной ткани, хотя в период полового созревания это исследование проводить нецелесообразно, так как с началом пубертата концентрации антимюллерового гормона снижаются до неопределяемых значений. Можно определить концентрацию ингибина, который является индикатором наличия функционирующей ткани яичка. За исключением случаев с отсутствием яичек, у пациентов с анорхией в раннем возрасте имеется нормальное строение гениталий, включая правильное формирование вольфовых протоков и регрессию мюллеровых протоков. У таких пациентов яички обычно присутствуют в ранний период внутриутробного развития во время половой дифференцировки, однако затем после 13-й недели гестации деградируют по неизвестным причинам (так называемый «синдром исчезнувших яичек») (см. главу 13). У мальчиков препубертатного возраста с непальпируемыми яичками нормальные базальные концентрации гонадотропинов указывают на наличие тестикулярной ткани, даже если снижен выброс тестостерона в ответ на введение чХГ, в то время как повышение базальных концентраций гонадотропинов и отсутствие выброса тестостерона после введения чХГ характерно для анорхии.

Г. Синдром дисгенезии гонад (синдром Тернера) (см. главы 14 и 15)

Дисгенезия гонад 45, X ассоциирована с низким ростом, женским фенотипом и генитальным инфантилизмом, а также отсутствием полового хроматина в эпителиальных клетках соскоба внутренней поверхности щеки. (Мы не рекомендуем выполнять рутинно определение полового хроматина в соскобе внутренней поверхности щеки, так как в настоящее время мало лабораторий, которые выполняют это исследование правильно, и более современно выполнять исследование кариотипа.) У пациентов отмечаются гонадные тяжи, состоящие из фиброзной ткани без сперматогенных клеток. Другими классическими, но необязательными фенотипическими особенностями являются микрогнатия, «рыбий» рот (опущенные уголки рта), птоз, оттопыренные, низко расположенные уши, бочкообразная или плоская грудная клетка с широко расставленными недоразвитыми сосками, низкая линия роста волос на затылке и широкая шея (крыловидные складки), укорочение пястных костей, вальгусная деформация локтей, структурные аномалии почек, множественные пигментные невусы, уплощенные ногти на руках, сосудистые аномалии левых отделов сердца (наиболее часто встречается коарктация аорты в сочетании с гипертензией). В анамнезе пациента с дисгенезией гонад часто имеются указания на небольшие размеры ребенка при рождении, лимфатический отек конечностей в неонатальном периоде, отсутствие кожных складок на задней поверхности шеи (термины «синдром Бонневи–Ульриха» и «детский синдром Тернера» обычно описывают эти проявления у новорожденных). Часто у пациентов имеются повторные воспаления среднего уха с прогрессирующей глухотой. На фоне седловидной почки, удвоения уретры и других аномалий строения мочевыводящих путей могут быть частые уроинфекции. Интеллект обычно нормальный, однако часто отмечается нарушение пространственной ориентации, что может быть причин проблем с занятиями математикой, особенно геометрией. У пациентов нет пубертатного ростового скачка, и в среднем конечный рост составляет около 143 см. Низкий рост является классической особенностью синдрома Тернера, однако не характерен для других форм гипергонадотропного гипогонадизма, которые возникают без аномалий кариотипа. Низкий рост является следствием отсутствия гомеобокса гена *SHOX* в псевдоаутосомальном регионе Х-хромосомы (Xpter-p22.32). При синдроме Тернера секреция гормона роста обычно не нарушена. Тем не менее лечение экзогенными препаратами человеческого гормоном роста улучшает показатели скорости роста и увеличивает конечный рост у больных девочек до нормальных значений (см. главу 15). Лобковое оволосение обычно появляется поздно и бывает скудным из-за отсутствия продукции каких-либо овариальных андрогенов; таким образом, при синдроме Тернера отмечается прогресс адренархе даже в отсутствие гонадархе. При синдроме Тернера часто встречается хронический аутоиммунный тиреоидит (гипотиреоз), и у этой когорты пациентов обязательно нужно проводить оценку тиреоидной функции с определением антитиреоидных антител.

При синдроме Тернера концентрации гонадотропинов существенно повышены после рождения до 4-летнего возраста. Затем они снижаются до нормальных значений до ювенильной фазы препубертатного возраста, и затем после 10 лет опять повышаются до уровня, характерного для кастрации (см. главу 15).

Варианты синдрома дисгенезии гонад с положительным половым хроматином включают мозаицизм 45, X/46, XX, 45, X/47, XXX и 45, X/46, XX/47, XXX. У больных с подобных кариотипом могут быть классические симптомы дисгенезии гонад или отмечаться меньше проявлений на фоне нормального или почти нормального женского фенотипа. Не у всех отмечаются гонадные тяжи;

в некоторых случаях наблюдается формирование вторичных половых признаков, менархе и даже описаны редкие случаи наступления беременности.

Вариант синдрома дисгенезии гонад с негативным половым хроматином включает мозаицизм 45, X/46, XY. Клинические особенности могут варьировать; у некоторых пациентов отмечаются классические симптомы синдрома Тернера, в то же время может быть неоднозначное строение гениталий или формирование мужского фенотипа. Гонады обычно дисгенетичны, однако могут варьировать от гонадных тяжей до функционирующих яичек. У таких пациентов имеется повышенный риск развития гонадобластомы. Так как гонадобластома может продуцировать андрогены или эстрогены, у пациентов может наблюдаться соответственно андрогенизация или эстрогенизация, что имитирует нормальную функцию половых желез и затрудняет клинический диагноз. При рентгенограммах органов брюшной полости в гонадобластомах могут отмечаться кальцинаты. Из дисгенетичных яичек могут происходит злокачественные опухоли из герминогенных клеток, и поэтому обычно показана орхиэктомия. У некоторых пациентов с вариантом мозаицизма с одной нормальной X-хромосомой и фрагментом другой хромосомы трудно определить, фрагмент является частью X- или Y-хромосомы. Если при кариотипировании не выявляется Y-хромосома, может помочь проведение полимеразной цепной реакции для определения специфичной для Y-хромосомы последовательности.

Пациенты с синдромом Тернера, желающие иметь потомство, могут прибегнуть к помощи вспомогательных репродуктивных технологий. После соответствующей гормональной подготовки, оплодотворенная яйцеклетка (обычно яйцеклетка сестры, оплодотворенная спермой мужа пациентки, или дополнительная яйцеклетка пары, одновременно проходящей процедуру ЭКО) помещается в матку пациентки, и на фоне введения экзогенных гормонов вынашивается беременность.

Д. Другие варианты первичного поражения яичников

При проведении химиотерапии по поводу злокачественных заболеваний яичники оказываются более устойчивыми к повреждению по сравнению с яичками. Тем не менее на фоне медикаментозной терапии может развиться первичный гипогонадизм. Поражение яичников развивается и при лучевой терапии, если они хирургически не «отодвигаются» от пути прохождения пучка облучения или если не покрываются специальной защитой во время облучения брюшной полости. Нормальная функция яичников после проведения химиотерапии не гарантирует нормальную функцию в отдаленном периоде. После химиотерапии описано и отсроченное начало повреждения функции гонад.

У здоровых девочек с присутствием антиовариальных антител наблюдается преждевременная менопауза; у женщин с болезнью Аддисона помимо поражения надпочечников может быть и аутоиммунный оофорит. Дефект биосинтеза половых стероидов вследствие недостаточности 17α-гидроксилазы (P450c17) проявляется как половой инфантилизм и первичная аменорея у фенотипических женщин (несмотря на генотип) с гипокалиемией и гипертензией (см. главу 15). Пациенты с недостаточностью 17α-гидроксилазы могут иметь яичники или яички, и все равно имеют женский фенотип.

Е. Синдром Нунан, псевдосиндром Тернера (синдром Ульриха, мужской синдром Тернера)

Псевдосиндром Тернера имеет многие такие же клинические симптомы, как и синдром Тернера: шея с крыловидными складками, птоз, низкий рост, деформация конечностей, лимфатические отеки конечностей, однако есть и отличительные особенности — нормальный кариотип, треугольная форма лица, воронкообразная деформация грудной клетки, правостороннее расположение сердца и повышенная частота встречаемости умственной отсталости по сравнению с пациентами с синдромом Тернера. У мужчин может быть неопущение яичек и различная степень выраженности дисфункции сперматогенных клеток и клеток Лейдига. Псевдосиндром Тернера наследуется по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью (локус гена 12q24).

Ж. Фамильные и спорадические формы 46, XX или 46, XY дисгенезии гонад

Эти формы дисгенезии гонад характеризуются нормальной структурой хромосом и наличием гонадных тяжей или частично функционирующих гонад. В таких случаях не встречаются клинические проявления, характерные для синдрома Тернера. Если гонадная функция частично сохранена, у пациентов с дисгенезией 46, XY могут формироваться неоднозначные гениталии или развиваться вирилизация во время периода полового созревания.

Если гонадная функция отсутствует, у пациентов наблюдается женский фенотип с половым инфантилизмом. У пациентов с дисгенезией гонад 46, XY должна проводиться гонадэктомия для исключения возможности развития опухоли из герминальных клеток.

З. Первичная аменорея, ассоциированная с нормальным развитием вторичных половых признаков

Если структурные аномалии матки или влагалища являются причиной отсутствия менструаций, и при этом эндокринный статус сохраняется нормальным, у пациентки будут первичная аменорея и нормальное развитие молочных желез и лобкового оволосения. Поперечная влагалищная перегородка может разделять влагалищные отверстие и полость, что приводит к задержке менструальной крови — так же как при неперфорированной девственной плеве. При синдроме Рокитанского–Кюстера–Хаусера отсутствие влагалища сочетается с различными аномалиями развития матки — от рудиментарной двурогой матки (которая может не открываться в вагинальный канал) до практически нормальной матки; при минимальных структурных аномалиях может помочь хирургическая операция, после которой описаны даже случаи восстановления фертильности. Из сопутствующих заболеваний часто встречаются различные аномалии развития мочевыводящих путей, а также заболевания позвоночника и других частей скелета. Наиболее редким структурным нарушением из этой группы аномалий является отсутствие шейки матки при наличии функционально полноценной матки.

У лица с наступившим телархе причиной первичной аменореи может быть мужской псевдогермафродитизм. Синдром полной нечувствительности к андрогенам приводит к формированию женских наружных гениталий и женского фенотипа в отсутствие подмышечного и полового оволосения на фоне нормально развитых молочных желез (синдром тестикулярной феминизации, см. главу 15).

Дифференциальный диагноз задержки пубертата (табл. 16.3)

Пациенты, у которых полностью отсутствуют вторичные половые признаки в возрасте 13 (девочки) или14 (мальчики) лет, а также пациенты, у которых не происходит своевременного прогрессирования полового развития (девушки должны начать менструировать в течение 5 лет после начала развития молочных желез; юноши должны достичь 5 стадии полового развития в течение 4,5 лет после начала пубертата), должны проходить обследование для исключения гипогонадизма. У детей более младшего возраста диагностировать какие-либо расстройства полового созревания крайне трудно, однако многие родители и семьи обращаются к врачам с требованием обследования детей младшего возраста. Если у ребенка нет серьезных жалоб и клинических симптомов, описанных выше, в большинстве случаев наилучшим решением будет отказ от обследования и активное наблюдение до указанного возраста.

Лечение задержки пубертата

А. Конституциональная задержка роста и развития

1. Психологическая поддержка. Подростки обычно очень переживают из-за своего маленького роста или отсутствия развития вторичных половых признаков, поэтому девочки старше 13 лет и мальчики старше 14 лет с подобными проблемами могут требовать специальной психологической помощи. Пациентов с конституциональной задержкой роста и полового развития необходимо убедить, что нормальный пубертат начнется самостоятельно. Психологическое давление и насмешки сверстников могут оказывать сильное влияние. Хотя в большинстве случаев пациенты чувствуют себя достаточно хорошо, в случаях тяжелых депрессий необходимо оказывать своевременную лечебную помощь, так как у пациентов маленького роста в пубертате случаются суицидальные попытки. В некоторых случаях достаточно освободить подростка от занятий физкультурой, так как при переодевании в маленькой комнате физические особенности становятся наиболее заметными. Обычно задержку пубертата тяжелее переносят мальчики, чем девочки.

2. Половые стероиды. Появление новых накожных препаратов половых стероидов, отличающихся по продолжительности действия и системным эффектам от оральных и парентеральных половых гормонов, значительно расширило терапевтические возможности лечения задержки пубертата. Классическая рекомендация для девочек — прием в течение 3 месяцев 0,3 мг конъюгированных эстрогенов или 5–10 мкг этинилэстрадиола внутрь ежедневно. Накожные эстрогены имеют меньших риск развития гипертензии, камней в желчном пузыре, повышения массы тела, снижения чувствительности

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

Таблица 16.3. Дифференциальная диагностика задержки пубертата

	Содержание гонадотропинов в крови	Содержание половых стероидов в крови	Клинические особенности
Конституциональная задержка роста и пубертата	Препубертатное (низкое)	Низкое	У пациента обычно имеется низкий рост по сравнению с хронологическим возрастом, однако рост соответствует костному возрасту. Отмечается задержка как адренархе, так и гонадархе
Гипогонадотропный гипогонадизм	Препубертатное (низкое)	Низкое	У пациентов имеется аносмия (синдром Каллманна) или другие виды гипофизарной недостаточности. При изолированной гонадотропной недостаточности у пациента обычно нормальные рост и скорость роста, однако отсутствует пубертатный ростовой скачок. Несмотря на отсутствие гонадархе, адренархе может соответствовать нормальным стадиям (содержание ДГЭА-С в крови может быть пубертатного уровня)
Гипергонадотропный гипогонадизм	Повышенное	Низкое	У пациента может быть аномальные кариотип и стигмы синдрома Тернера или Клайнфельтера

к инсулину, повышения концентрации триглицеридов (однако накожные эстрогены не снижают содержание ЛНП и не повышают содержание ЛВП, как это наблюдается на фоне приема оральных эстрогенов). Существуют различные эстроген-содержащие пластыри, которые можно использоваться для инициации полового развития, однако самые низкие из доступных дозировок приводят к таким концентрациям эстрогенов в крови, которые превышают физиологические показатели раннего пубертата. Для снижения общей суммарной дозы их можно применять только несколько дней в неделю. Можно пластырь, содержащий 17β–эстрадиол (0,025 мг в 1 пластыре), разрезать на 4 или 8 частей, и использовать их по очереди, чтобы инициировать начало пубертата более физиологическими дозами эстрогенов. Тем не менее использование таких накожных пластырей не одобрено FDA.

Классической рекомендацией для мальчиков является 3-месячных курс тестостерона энантата или ципионата (50–100 мг) внутримышечно каждые 28 дней, всего 3 инъекции. Однако доза обычно лимитирована 50 мг, так как более высокие дозы могут вызвать приапизм. Новые пластыри или гели, содержащие тестостерон, также можно использовать для инициации полового развития, однако препараты созданы для полного замещения тестостерона у взрослых мужчин, и дозы будут превышать физиологические значения тестостерона, которые отмечаются в раннем пубертате. Доза геля или пластырь с самой низкой дозой тестостерона можно использовать через день в течение 3 месяцев, хотя такая схема применения ведет к вариабельности концентраций активного вещества в крови. Если можно оценить объем, можно использовать только половину ежедневной дозы геля. Пластыри с тестостероном не импрегнированы активным веществом так, как эстроген-содержащие пластыри, поэтому их невозможно разрезать на части для уменьшения дозы. Таким образом, на сегодняшний день, методами достижения адекватных доз тестостерона для инициации пубертата являются низкие дозы внутримышечных инъекций препаратов тестостерона и использование половины дозы геля из пакетика или доза геля менее 5 мг тестостерона. Накожное применение тестостерона для таких целей не одобрено FDA.

Гормональная терапия у мальчиков и девочек вызывает заметное развитие вторичных половых признаков и небольшое увеличение роста. Рекомендованные низкие дозы гормонов, если применяются не более 3 месяцев, не оказывают

значительного влияния на костный возраста и существенно не влияют на конечный рост. Было показано, что гормонотерапия низкими дозами может спровоцировать начало спонтанного пубертатного развития после окончания курса лечения. Возможно, что мальчики, отвечающие таким образом на курс лечения, были уже на пороге спонтанного полового развития, и поэтому ответили ростовым скачком на терапию андрогенами. Тем не менее короткий курс половых гормонов может улучшить психологическое состояние пациентов и позволит им дождаться спонтанного пубертата с большей уверенностью. Таким пациентам не показана постоянная терапия половыми стероидами, потому что она может повлиять на костный возраст, ускорить закрытие зон роста, и уменьшить конечный рост. После курса терапии делают перерыв в лечении от 3 до 6 месяцев и активно наблюдают пациента, если в этот период не наступает спонтанный пубертат, возможно проведение второго курса гормонального лечения.

Б. Персистирующий гипогонадизм

Как только у пациента диагностирована задержка пубертата вследствие необратимого первичного или вторичного гипогонадизма, должна быть начата заместительная терапия. Юношам показаны препараты андрогенов — тестостерон-содержащие гели и пластыри или тестостерона энантат или ципионат внутримышечно ежемесячно, как описано выше. В начале лечения дозы андрогенов должны быть такие же, как при конституциональной задержке пубертата, повышать их нужно постепенно, чтобы имитировать физиологическое развитие полового развития и избежать побочных эффектов высоких доз андрогенов, в том числе частых эрекций и приапизма. Пероральные препараты галогенизированных или метилированных андрогенов принимать категорически не рекомендуется из-за высокого риска развития гепатоцеллюлярной карциномы или холестатической желтухи. На фоне заместительной терапии тестостероном может не сформироваться достаточное лобковое оволосение, однако пациентам с вторичным или третичным гипогонадизмом в этом может помочь лечение человеческим хорионическим гонадотропином, когда дополнительно к экзогенному будет вырабатываться и эндогенный тестостерон.

Для стимуляции развития вторичных половых признаков и увеличения роста без выраженного прогрессирования костного возраста была предложена терапия оксандролоном. Однако этот вид лечения не получил широкого распространения. Более того, тестостерон, благодаря своим метаболитам, может стимулировать секрецию ГР, содержание которого обычно снижено во время задержки полового развития. Оксандролон не ароматизируется и не имеет таких метаболитов, как тестостерон, поэтому эффект стимуляции гормона роста у него отсутствует (см. главу 13). Для постоянной заместительной терапии обычно рекомендуют гели и пластыри, как уже упоминалось выше, однако они не одобрены FDA для применения у лиц младше 16 лет.

Девушкам показана терапия пероральными эстрогенами — этинилэстрадиол (постепенное увеличение дозы с 5 мкг/сут до 10–20 мкг/сут в зависимости от клинической симптоматики) или конъюгированные конские эстрогены (0,3 или 0,625 мг/сут).[1] Можно начинать с ежедневного приема эстрогенов, и затем через несколько месяцев приема перейти на прерывистый режим в течение 21 дня с 7-дневным перерывом.

В. Сопутствующая недостаточность ГР

Лечение пациентов с сопутствующей недостаточностью ГР требует тщательной оценки костного возраста и возможностей увеличения роста, имеющихся перед закрытием зон роста. Если пациент не получал до сих пор адекватного лечения ГР, половые стероиды лучше назначить в минимальных дозировках или вообще отложить лечение половыми гормонами для оптимизации конечного роста. Основной целью лечения является обеспечение оптимального физиологического развития во время пубертатного периода, и необходимо обеспечить синергический эффект половых стероидов и ГР, в то же время избежать преждевременного закрытия зон роста.

При конституциональной задержке пубертата может отмечаться снижение секреции ГР при исследовании в течение 24 часов или при оценке спонтанной секреции ГР в ходе стимуляционных тестов. Во время периода полового развития из-за эффектов эстрогенов секреция ГР обычно повышается, таким образом, снижение секреции ГР является временным состоянием. Тем не менее пациенты с истинным дефицитом ГР могут иметь задержку

[1] В Европе для замещения недостатка эстрогенов предпочтительным считается применение натурального 17β-эстрадиола в дозе от 1 до 3 мг (трансдермально или перорально). – *Прим. переводчика.*

полового развития вследствие самой недостаточности ГР или вследствие сопутствующей недостаточности гонадотропинов. Таким образом, решение вопроса о недостаточности ГР у пациента пубертатного возраста может быть сложным; данные анамнеза помогут проследить долгую историю конституциональной задержки пубертата, в то время как недавняя остановка роста скорее заставит предположить опухоль головного мозга или другую причину гипопитуитаризма.

Г. Синдром дисгенезии гонад

Раньше пациенткам младше 13 лет с дисгенезией гонад не назначали заместительную терапию эстрогенами из-за опасения помешать конечному росту. Однако в нескольких исследованиях было показано, что низкие дозы эстрогенов (5–10 мкг этинилэстрадиола перорально) приводят к феминизации и улучшают психологическое состояние пациенток в возрасте 12–13 лет без негативного влияния на конечный рост. Низкие дозы эстрогенов увеличивают скорость роста, в то время как высокие дозы эстрогенов подавляют ее. При этом на фоне лечения эстрогенами конечный рост не увеличивается, даже если повышается скорость роста. При синдроме Тернера лечение препаратами ГР успешно повышает конечный рост пациентов (см. главы 7 и 15). Восстановление фертильности было описано в этой главе выше.

Д. Костная масса

После периода новорожденности, наибольшая прибавка костной массы отмечается во второй декаде жизни, и расстройства пубертата могут повредить этому процессу. У юношей, которые в анамнезе имели задержку полового развития, отмечается равномерное снижение плотности костной массы, потому что они еще так и не достигли пика костной массы. Складывается впечатление, что нормализация плотности костной ткани происходит на фоне повышения и стабилизации концентраций андрогенов, хотя есть противоречивые мнения по этому поводу. У девушек к снижению плотности костной ткани приводят такие заболевания, как неврогенная анорексия, задержка пубертата, вызванная избыточными физическими нагрузками, и синдром Тернера. При гипогонадотропном гипогонадизме применение половых стероидов (тестостерона у юношей, эстрогенов и прогестерона у девушек) способствует повышению плотности костной ткани, однако не приводит к ее полному восстановлению до нормальных значений у взрослых. Здоровым подросткам, и особенно лицам с конституциональной задержкой пубертата и гипогонадотропным гипогонадизмом, необходимо строго рекомендовать употреблять адекватное количество кальция в рационе питания или дополнительно принимать препараты, содержащие соли кальция и витамин D. Результатов длительных исследований по этому вопросу не получено пока, но подтверждена эффективность такого лечения у лиц с субтильным телосложением.

ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЙ ПУБЕРТАТ (ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ПОЛОВОЕ РАЗВИТИЕ)

Появление вторичных половых признаков у мальчика младше 9 лет является преждевременный пубертатом по мнению всех экспертов. Тем не менее существуют противоречивые мнения по поводу верхней границы возраста полового созревания для девочек. Основываясь на имеющихся данных, принято считать, что преждевременным пубертатом является появление вторичных половых признаков у девочек европеоидной расы младше 7 лет и девочек негроидной расы младше 6 лет (табл. 16.4). Тем не менее если половое созревание начинается раньше 8 лет — это все еще остается показателем высокого риска данного заболевания. У ребенка необходимо исключить любые признаки нарушений центральной нервной системы или другие возможные причины заболевания; описано достаточное количество случаев, в которых причиной преждевременного полового развития девочек младше 8 лет являлось органическое поражение. Если причиной преждевременного полового развития является ранняя активация гипоталамо-гипофизарной оси и состояние является гонадотропин-зависимым, диагноз звучит как центральное **(полное или истинное) преждевременное половое развитие;** если у мальчиков имеется эктопическая продукция гонадотропинов или у детей обоих полов отмечается автономная секреция половых стероидов, и состояние не является гонадотропин-зависимым, диагноз звучит как **неполное преждевременное половое развитие.** Если наблюдается феминизация у девочек и вирилизация у мальчиков — развитие называют изосексуальным, но если феминизация наступает у мальчиков, а вирилизация у девочек — это называют гетеросексуальным развитием. При любых видах преждевременного развития наблюдается

увеличение скорости роста, соматическое развитие и созревание скелета. Если заболевание не диагностировано, на ранних стадиях заболевания может отмечаться быстрое увеличение роста, однако из-за быстрого закрытия эпифизов конечный рост будет снижен. Парадокс, что высокий ребенок станет низкорослым взрослым. Без лечения содержание ИРФ-1 в крови может быть повышено по сравнению с возрастными нормами, однако будет адекватным для пубертатных референсных значений.

Центральное (полное или истинное) преждевременное половое развитие (рис. 16.9)

А. Конституциональное центральное (полное или истинное) преждевременное половое развитие

Дети, у которых наблюдается изосексуальное развитие в возрасте более чем на 2,5 SD ниже средних показателей, могут просто находиться в нижней части кривой распределения возраста начала пубертата; часто это семейная предрасположенность к раннему началу полового развития. Истинное преждевременное половое развитие может быть в редких случаях аутосомно-доминантным или (у мальчиков) X-сцепленным аутосомно-доминантным признаком.

Б. Идиопатическое центральное (полное или истинное) изосексуальное преждевременное половое развитие

У детей с изосексуальным ранним развитием без семейной предрасположенности к раннему началу пубертата и без органических заболеваний центральной нервной системы заболевание считается идиопатическим. У таких пациентов можно обнаружить некоторые неврологические отклонения, такие как признаки эпилепсии на электроэнцефалограмме или задержка общего развития. Половые признаки могут развиваться постепенно или скачкообразно. Концентрации гонадотропинов и половых стероидов, а также ответ на введение ГнРГ или его аналогов сходны с показателями у здоровых лиц. При идиопатическом центральном преждевременном половом развитии, как и при всех формах истинного изосексуального развития, первым признаком у мальчиков является увеличение яичек; у девочек первым признаком является увеличение груди или — редко — появление лобкового оволосения. У девочек идиопатическое преждевременное половое развитие встречается чаще, чем у мальчиков. У детей с преждевременным половым развитием есть тенденция к ожирению, так как без лечения у них повышается индекс массы тела.

Таблица 16.4. Классификация преждевременного пубертата

Центральное (полное или истинное) ГнРГ-зависимое изосексуальное преждевременное половое развитие
Конституциональное
Идиопатическое
На фоне заболеваний ЦНС
(в том числе врожденных дефектов)
Опухоли
Инфекции
Травмы
Облучение
Последствия введения андрогенов
Неполное ГнРГ-независимое изосексуальное преждевременное половое развитие
Мужчины
Гонадотропин-секретирующие опухоли
Избыточная продукция андрогенов
Опухоли яичка или надпочечников
Вирильная форма ВДКН
Преждевременное созревание клеток Лейдига и герминального эпителия
Женщины
Кисты яичника
Эстроген-продуцирующие опухоли
Тяжелый декомпенсированный гипотиреоз
Мужчины и женщины
Синдром МакКуна–Олбрайта
Неполное контрсексуальное преждевременное половое развитие
Мужчины
Эстроген-продуцирующие опухоли
Женщины
Андроген-продуцирующие опухоли
Вирильная форма ВДКН
Ятрогенное преждевременное половое развитие вследствие введения гонадотропинов или половых стероидов
Варианты полового развития
Преждевременное телархе
Преждевременное менархе
Преждевременное рубархе
Подростковая гинекомастия

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

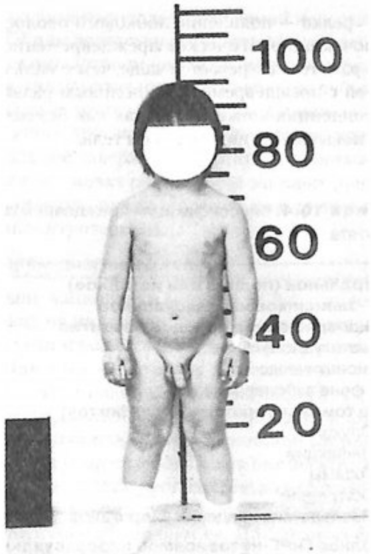


Рис. 16.9. Мальчик 2 года 5 мес. с идиопатическим истинным преждевременным половым развитием. В возрасте 10 мес. у него появилось лобковое оволосение и стали увеличиваться пенис и яички. В возрасте 1 года его рост был на 4 SD выше средних значений; размеры пениса были 10×3,5 см; каждое яичко размерами 2,5×1,5 см. Содержание ЛГ в крови исходно и после введения 100 мкг ГнРГ соответствовало пубертату. Содержание тестостерона в крови было 416 нг/дл. Фотография сделана после лечения медроксипрогестерона ацетатом (для подавления ЛГ и ФСГ) в течение 1,5 лет, что привело к снижению скорости роста и уменьшению секреции гонадотропинов и тестостерона. Его рост 95,2 см (>2 SD выше средних значений для этого возраста); содержание тестостерона в крови 7 нг/дл, и после введения 100 мкг ГнРГ было лишь небольшое увеличение концентрации ЛГ, что подтверждает подавление. (Перепечатано с разрешения из *Styne D.M., Grumbach M.M.:* Reproductive Endocrinology. Yen S.S.C., Jaffe R.B. [editors]. Saunders, 1978.)

В. Расстройства центральной нервной системы

1. Опухоли. Опухоли центральной нервной системы чаще встречаются у мальчиков, чем у девочек, однако могут быть у детей обоего пола, поэтому настороженность должна быть в любом случае. Оптические или гипоталамические глиомы, астроцитомы, эпендимомы, герминомы и другие опухоли центральной нервной системы могут вызвать преждевременное половое развитие из-за повреждения нейрональных путей, которые ингибируют секрецию ГнРГ и таким образом блокируют секрецию гонадотропинов. Пациенты с оптическими глиомами и нейрофиброматозом 1-го типа могут иметь преждевременное половое развитие, однако при изолированном нейрофиброматозе 1-го типа (без оптической глиомы) нарушения полового развития не будет никогда. Интересно отметить, что краниофарингиомы, которые обычно приводят к задержке пубертата, также могут вызвать преждевременное половое развитие. Для радиочувствительных опухолей часто показано облучение в тех случаях, когда невозможно радикальное нейрохирургическое удаление. Гамартома серого бугра содержит ГнРГ и нейросекреторные клетки, которые находятся в срединной возвышенности; эта опухоль может приводить к преждевременному половому развитию, секретируя ГнРГ. Некоторые гипоталамические гамартомы, ассоциированные с преждевременным половым развитием, не продуцируют ГнРГ, однако содежат трансформирующий ростовой фактор (ТРФ)-α, который стимулирует секрецию ГнРГ. Благодаря новейшим методам визуализации центральной нервной системы, гамартомы с их характерными радиологическими признаками гораздо чаще стали выявлять у пациентов, которым ранее ставили диагноз идиопатического преждевременного развития. Эти опухоли обычно не растут, и у пациентов без выраженных симптомов сдавления нет риска появления этих симптомов в дальнейшем. Наиболее тяжелым проявлением гамартомы обычно является преждевременное половое развитие. Из-за особенностей локализации гамартомы, нейрохирургическое удаление опухоли является опасной альтернативой лечению агонистами ГнРГ.

Опухоли или другие аномалии центральной нервной системы могут быть причиной не только преждевременного полового развития, но и недостаточности ГР. Кроме того, недостаточность ГР может возникать после лучевой терапии по поводу опухолей ЦНС, даже если этого нарушения не было исходно до облучения. Такие пациенты растут гораздо быстрее, чем пациенты с изолированной недостаточностью ГР, но медленнее, чем дети с классическим преждевременным половым развитием и адекватной секрецией ГР. Недостаточность ГР может становиться заметной клинически после успешного лечения преждевременного полового развития. Во время диагностики заболевания необходимо помнить о возможности сочетания этих двух состояний (см. также главу 7).

2. Другие причины истинного преждевременного полового развития. Центральное преждевременное половое развитие могут вызвать инфекционные или гранулематозные процессы гипоталамуса — энцефалит, абсцесс головного мозга, постинфекционные (постхирургические или врожденные) супраселлярные кисты, саркоидоз, туберкулезные гранулемы. Преждевременное половое развитие, возникающее на фоне супраселлярных кист или гидроцефалии, частично поддается хирургической коррекции. Последствием травмы головного мозга может быть как преждевременный пубертат, так и его задержка. Облучение центральной нервной системы по поводу острой лимфобластной лейкемии или перед пересадкой костного мозга обычно сопровождается недостаточностью тех или иных гормонов, однако увеличивается число сообщений о случаях преждевременного полового развития после подобного лечения. Дозы менее 18 Гр могут приводить к центральному преждевременному половому развитию, в то время как при более высоких дозах облучения чаще развивается недостаточность гормона роста. Эпилепсия и задержка развития могут сопровождаться центральным преждевременным половым развитием в отсутствие анатомических аномалий центральной нервной системы.

Г. Вирилизирующие синдромы

У детей с длительно нелеченной врожденной дисфункцией коры надпочечников и опережающим костным возрастом может преждевременно дебютировать половое развитие после начала супрессивной терапии глюкокортикоидами. Такая же ситуация может возникнуть у детей с вирилизирующими опухолями после удаления опухоли или у тех, кто длительное время получал терапию андрогенами, после прекращения терапии. Складывается впечатление, что созревание гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси ускоряется при любом состоянии, сопровождающемся повышенной секрецией андрогенов и опережающим костным возрастом.

Неполное изосексуальное преждевременное половое развитие у мальчиков

У мальчиков преждевременное половое развитие может манифестировать без созревания гипоталамо-гипофизарной оси в двух случаях: (1) эктопическая или автономная эндогенная секреция чХГ или ЛГ либо введение экзогенного чХГ, гонадотропины стимулируют продукцию тестостерона клетками Лейдигами; (2) автономная эндогенная секреция андрогенов яичками или надпочечниками или ятрогенный прием андрогенов. (У девочек секреция чХГ не приводит к развитию вторичных половых признаков.)

А. Гонадотропин-секретирующие опухоли

К опухолям этого типа относятся гепатомы или гепатобластомы, тератомы или хориокарциномы средостения, половых желез, забрюшинного пространства или шишковидной железы, а также герминомы центральной нервной системы. Яички обычно увеличены, но не до такой степени, как это наблюдается при центральном преждевременном половом развитии.

Б. Автономная андрогенная секреция

Секреция андрогенов может быть повышена вследствие врожденного ферментного дефекта в коре надпочечников, а именно недостаточности 21-гидроксилазы (P450c21) или 11β-гидроксилазы (P450c11β); вирилизирующей карциномы надпочечника; опухоли из интерстициальных клеток яичка, а также преждевременного созревания клеток Лейдига и сперматогенных клеток. Ныне распознаваемые формы врожденной дисфункции коры надпочечников с поздним началом (обычно дефицит 21-гидроксилазы) могут манифестировать годы спустя после рождения ребенка без признаков внутриутробной или неонатальной вирилизации. В яичках может находиться остаточная ткань надпочечника — как следствие общего для половых желез и надпочечников эмбрионального источника происхождения, — и в условиях избыточной продукции АКТГ в случае врожденной дисфункции надпочечников эта ткань может увеличиваться (иногда значительно) и секретировать надпочечниковые андрогены (см. главу 15).

У мальчиков с семейным гонадотропин-независимым преждевременным созреванием клеток Лейдига и сперматогенных клеток содержание тестостерона в крови соответствует пубертатным значениям, однако содержание гонадотропинов и ответ ЛГ на введение экзогенного аналога ГнРГ соответствует препубертатной стадии или даже ниже, так как автономная секреция тестостерона подавляет продукцию ГнРГ. Причина этого доминантного состояния, встречающегося только у лиц мужского пола, заключается в активации ЛГ-рецепторов, что приводит к постоянной повышенной продукции циклического аденозинмонофосфата (цАМФ)

в отсутствие ЛГ. Рецепторы все время находятся как бы во «включенном» состоянии. В различных семействах были описаны несколько мутаций гена рецептора ЛГ (например, Asp[578] на Gly, или Met[571] на Ile). Дифференциальный диагноз в таких случаях проводится между тестостерон-продуцирующей опухолью надпочечника, опухолью из клеток Лейдига и преждевременным созреванием клеток Лейдига и сперматогенных клеток.

Если причиной мужского изосексуального преждевременного развития становится продукция чХГ, содержание ФСГ обычно не повышено; так как не происходит стимуляции семенных канальцев, яички не увеличиваются до таких размеров, как это наблюдается при полном преждевременном половом развитии. Если причиной неполного преждевременного пубертата становится опухоль яичка, тестикулы могут быть больших размеров, асимметричные, с неровными контурами. Симметричное двустороннее умеренное увеличение яичек предполагает наличие семейного гонадотропин-независимого преждевременного созревания клеток Лейдига и сперматогенных клеток, которое является доминантным состоянием, встречающимся только у лиц мужского пола. Яички при этом состоянии несколько меньше, чем при полного преждевременном пубертате, но тем не менее больше 2,5 см в диаметре.

Неполное гетеросексуальное преждевременное половое развитие у мальчиков

К феминизации мальчиков могут привести редкие опухоли надпочечников, секретирующие эстрогены. Другой возможной причиной этого состояния может быть опухоль из клеток Сертоли, ассоциированная с синдромом Пейтца–Егерса.

Неполное изосексуальное преждевременное половое развитие у девочек

У девочек с неполным изосексуальным преждевременным половым развитием имеется источник избыточной продукции эстрогенов. В любых случаях эндогенной или экзогенной секреции эстрогенов концентрации ЛГ и ФСГ снижены.

А. Фолликулярные кисты

Если фолликулярные кисты больших размеров, они могут продуцировать достаточное количество эстрогенов для стимуляции развития молочных желез и даже для инициации регулярных кровотечений; у некоторых девочек имеются рецидивирующие кисты, которые ведут к нескольким эпизодам менструалоподобных выделений. В некоторых случаях кисты продуцируют такое высокое количество эстрогенов, которое может имитировать наличие опухоли. Фолликулярные кисты значительных размеров могут перекручиваться на ножке, что вызывает разрыв кисты и провоцирует развитие симптомов острого живота дополнительно к симптомам преждевременной эстрогенизации.

Б. Опухоли из гранулезных или текоматозных клеток

Такие опухоли яичников секретируют эстрогены и в 80% случаев определяются при пальпации. В гонадных тяжах могут образовываться гонадобластомы, липоидные опухоли и цистаденомы. Редким источником эстрогенов оварпального происхождения могут стать карциномы яичника.

В. Остаточная ткань надпочечника

Уже давно было известно, что остаточная ткань надпочечника тестикулярной локализации может стать причиной увеличения размеров яичка и источником продукции андрогенов у мальчиков, особенно на фоне увеличения содержания АКТГ при врожденной дисфункции коры надпочечников. Однако недавно была описана девочка с остаточной надпочечниковой тканью в яичнике, у нее наблюдались гипертензия, преждевременное половое созревание, синдром Кушинга и увеличение яичника.

Г. Экзогенное введение эстрогенов

Употребление эстроген-содержащих веществ или даже накожное нанесение эстрогенов может привести к феминизации у детей. Эпидемия увеличения молочных желез и преждевременного телархе в Пуэрто-Рико и Италии по всей вероятности связана с употреблением эстроген-содержащих продуктов, наличием эстрогенов в окружающей среде, повышенным употреблением сои, а также с неопределенными причинами. В Бахрейне была отмечена одна вспышка гинекомастии у мальчиков и преждевременного телархе у девочек, связанная с употреблением молока от коров, хозяин которых постоянно давал животным эстрогены для непрерывной продукции молока.

Д. Гипотиреоз

Тяжелый нелеченный гипотиреоз может быть ассоциирован с преждевременным половым

развитием и галактореей (синдром Ван Вика–Грумбаха); адекватное лечение гипотиреоза препаратами тироксина компенсирует гипотиреоз, способствует прекращению преждевременного полового созревания и галактореи, а также снижает содержание пролактина. Причиной этого синдрома считается повышение секреции гонадотропинов, связанное с массивным повышением секреции ТТГ. Кроме того, в условиях значительного повышения концентраций ТТГ, этот гормон может взаимодействовать с рецепторами ФСГ, имитируя гонадотропные эффекты.

Е. Синдром МакКуна–Олбрайта

Синдром МакКуна–Олбрайта диагностируется по наличию триады признаков: пятна цвета «кофе с молоком» с неровными краями, фиброзная дисплазия длинных костей и преждевременное половое созревание. Тем не менее у девочек описаны и другие эндокринные нарушения: гипертиреоз, опухоли надпочечников с синдромом Кушинга, акромегалия, гиперпролактинемия, гиперпаратиреоз, гипофосфатемический гиперфосфатурический рахит и автономные эндогенные функционирующие кисты яичников. Преждевременный пубертат может быть центральным или неполным; проспективные исследования показали, что в некоторых случаях заболевание начинается с неполного преждевременного полового развития, и затем постепенно формируется полный преждевременный пубертат. Длительные наблюдения за пациентами с синдромом МакКуна–Олбрайта выявили высокую частоту патологических переломов и ортопедических аномалий из-за костных кист, а также снижение слуха из-за утолщения височной части черепа. Утолщение основания черепа может повредить окружающие структуры головного мозга и привести к фатальным последствиям. В 8-м экзоне гена, кодирующего G-протеин альфа-субъединицы, у пациентов может обнаруживаться мутация Arg201, что приводит к постоянному образованию цАМФ; эта мутация повреждает активность глутаминтрифосфатазы альфа-субъединицы и повышает активность аденилатциклазы, что является причиной вышеописанных эндокринных нарушений. Этот дефект возникает скорее в соматических, чем в герминативных клетках, приводя к генетическому мозаицизму везде, где экспрессируется дефектный ген; таким образом повреждается широкий спектр тканей.

Неполное гетеросексуальное преждевременное половое развитие у девочек

Симптомы избытка андрогенов могут быть вызваны преждевременным адренархе или более серьезными нарушениями, такими как врожденная или неклассическая дисфункция коры надпочечников, опухоль яичника или надпочечника. Дисфункцию коры надпочечников с дефектом 21-гидроксилазы можно диагностировать на основании повышенных базальных и стимулированных АКТГ концентраций 17-оксипрогестерона (в зависимости от вида исследуемого дефекта могут быть повышены концентрации и других производных надпочечников) (см. главу 15). Повышение секреции тестостерона отмечается при опухолях как яичника, так и надпочечника, повышение секреции ДГЭА-С характерно для опухолей надпочечников. Таким образом, при избыточной продукции только тестостерона место локализации опухоли определить сложнее. При МРТ- или КТ-сканировании может быть трудно визуализировать опухоль, и в таких случаях потребуется селективный забор крови. Описаны несколько случаев редких семей с дефицитом ароматазы и гетеросексуальным развитием, хотя и без преждевременного полового развития как такового. У одной пациентки с кариотипом 46, XX и подобным ферментным дефектом была отмечена вирилизация гениталий при рождении и наблюдалась дальнейшая вирилизация во время пубертата, кроме того, имелись клинические симптомы поликистозных яичников. Несмотря на высокие концентрации тестостерона, у пациентки отмечались повышенные концентрации ЛГ и ФСГ в отсутствие продукции эстрогенов.

Варианты пубертатного развития

А. Преждевременное телархе

Термин «преждевременное телархе» подразумевает одностороннее или двустороннее увеличение молочных желез без других клинических признаков секреции андрогенов или эстрогенов, характерных для пубертатного периода. Возраст пациентов обычно младше 3 лет; увеличение молочных желез может регрессировать в течение нескольких месяцев или сохраняться до начала нормального полового развития в соответствующем возрасте. Развитие ареолы и признаки эстрогенизации влагалищной слизистой обычно отсутствуют.

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

Преждевременное телархе могут вызывать непродолжительные эпизоды секреции эстрогенов фолликулярными кистами. При этом заболевании концентрации эстрогенов в крови обычно низкие, вероятно, это связано с тем, что забор крови производится значительно позже эпизода повышения секреции эстрогенов. Тем не менее при использовании ультрачувствительных наборов для определения концентраций эстрадиола заметна разница в продукции эстрогенов у здоровых девочек и у девочек с преждевременным телархе. Обычно преждевременное телархе развивается изолированно и не является характерным начальным признаком центрального преждевременного пубертата. Тем не менее описаны несколько случаев прогрессирования заболевания и формирования полного преждевременного полового развития, поэтому за такими пациентами показано наблюдение. У девочек с флуктуирующим телархе недавно были описаны мутации гена *GNAS1*, которые характерны для синдрома МакКуна–Олбрайта. Других клинических проявлений этого синдрома, кроме преждевременного телархе, у девочек не отмечалось.

Б. Преждевременное менархе

Становление менструаций у девочек раннего возраста без других видимых проявлений эффектов эстрогенов встречается крайне редко. Существует недоказанное предположение, что у таких девочек имеется повышенная чувствительность матки к эстрогенам. В большинстве случаев менструации прекращаются через 1–6 лет, и затем прогрессирует нормальное половое созревание.

В. Преждевременное адренархе

Термином «преждевременное адренархе» называют раннее появление лобкового или подмышечного оволосения без других признаков вирилизации или полового развития. Это состояние чаще встречается у девочек, чем у мальчиков, и обычно возникает в возрасте старше 6 лет, иногда перекрывая предложенные новые нижние границы возраста нормального пубертата для девочек. Содержание ДГЭА-С в крови и мочи обычно повышается до показателей стадии 2 пубертата, которые обычно выше, чем у детей этого возраста. Рост и костный возраст могут несколько опережать хронологический возраст. У пациентов могут быть следы анормальной электроэнцефалографической активности без других признаков неврологической дисфункции.

Клинические проявления позднего начала дисфункции коры надпочечников могут быть сходны с клинической картиной преждевременного адренархе, и для дифференциальной диагностики может потребоваться тест со стимуляцией АКТГ (см. главу 10). После преждевременного телархе описано развитие и других нарушений — овуляции и регулярности менструального цикла. Это состояние может быть следствием поликистозных яичников (см. главу 14). Предрасположенность к преждевременному адренархе отмечена у детей с задержкой внутриутробного развития; у девочек в дальнейшем может сформироваться клиническая картина синдрома поликистозных яичников. Как у девочек, так и у мальчиков может развиться инсулинорезистентность со всеми ее последствиями.

Г. Подростковая гинекомастия

До 75% мальчиков имеют транзиторную одностороннюю или двустороннюю гинекомастию, которая обычно появляется на 2-й или 3-й стадии пубертата и регрессирует на протяжении последующих 2 лет. Концентрации эстрогенов и тестостерона обычно нормальные, однако может быть повышено соотношение «эстрадиол : тестостерон» и обнаруживаться высокие концентрации глобулина, связывающего половые стероиды. Обычно в таких случаях достаточно обычного наблюдения, однако при серьезных дефектах, когда ткань молочной железы слишком выступает над поверхностью грудной клетки и имеется выраженный психологический дискомфорт, возможно проведение корректирующей маммопластики. Через 2 года вероятность спонтанной регрессии снижается из-за формирования рубцовой ткани.

Некоторые патологические состояния — такие как синдром Клайнфельтера, синдром Рейфенштейна и синдром неполной нечувствительности к андрогенам — также ассоциированы с гинекомастией; эти состояния должны быть четко отдифференцированы от пубертатной гинекомастии у здоровых мальчиков.

Дифференциальный диагноз преждевременного полового развития

Для постановки правильного диагноза необходимо тщательно собрать анамнез и осмотреть пациента. Определение концентраций гонадотропинов и половых стероидов необходимо для того, чтобы отличить гонадотропин-зависимое развитие вторичных половых признаков (концентрации

гонадотропинов и половых стероидов повышены) от автономной эндогенной секреции или экзогенного введения половых гормонов (содержание гонадотропинов подавлено, и концентрации половых стероидов повышены) (табл. 16.5).

Ультрачувствительные наборы третьего поколения могут определить повышение содержания гонадотропинов в самом начале пубертата в единичном базальном нестимулированном образце крови. Ранее для подтверждения повышения секреции ЛГ обязательно требовалось проведение теста с ГнРГ, так как было возможным совпадение концентраций ЛГ пубертатных и препубертатных значений. Наборы для гормональных определений третьего поколения можно использовать для исследования образцов как крови, так и мочи; вероятно, когда-нибудь эти наборы полностью вытеснят проведение теста с ГнРГ и серийное исследование образцов.

Лечение преждевременного полового развития

А. Полное (истинное) преждевременное половое развитие

В прошлом для лечения истинного преждевременного пубертата применяли медроксипрогестерона ацетат или ципроцерона ацетат — прогестагены, которые угнетают секрецию гонадотропинов по принципу обратной отрицательной связи.

Однако современное лечение преждевременного полового развития, возникшего на фоне повреждения центральной нервной системы, включает применение агонистов ГнРГ, которые подавляют половое развитие, снижают скорость роста и тормозят созревание скелета. Хроническое введение высокоактивных и длительно действующих аналогов ГнРГ способствует снижению числа рецепторов к ГнРГ и уменьшает ответ гипофиза на стимуляцию ГнРГ, таким образом снижается секреция гонадотропинов и половых стероидов, и быстро останавливается прогрессирование симптомов полового созревания. У девочек увеличенные до пубертатных размеров матки и яичники регрессируют до препубертатных размеров, кроме того, исчезает мультифолликулярные изменения яичников, характерные для пубертата. Этот супрессивный эффект является обратимым после прекращения лечения. Агонисты ГнРГ являются эффективным лечением преждевременного пубертата, вызванного гамартомами или опухолями центральной нервной системы, длительным введением андрогенов, а также идиопатического.

Раньше агонисты ГнРГ вводились ежедневно в виде подкожных инъекций или интраназальных инфузий. Сейчас существуют пролонгированные формы препаратов, которые вводятся 1 раз в 4 недели, такое лечение гораздо легче проводить, и оно имеет лучшую комплаентность. Необходимо полное подавление секреции гонадотропинов, так как при неполном подавлении гонадотропинов у пациента будет постепенно продолжаться половое развитие на фоне низких, но достаточных концентраций половых гормонов. В таком случае будет продолжаться костное созревание при снижении темпов роста, и у пациента будет еще большее снижение конечного роста. Из побочных эффектов этого вида лечения описаны кожные аллергические реакции и выработка иммуноглобулинов против ГнРГ. Описаны редкие случаи выраженных анафилактических реакций на введение препарата. Потенциальным побочным эффектом агонистов ГнРГ является снижение костной массы; необходимо рекомендовать на фоне лечения увеличить потребление кальция. Для лечения преждевременного полового развития FDA одобрило применение гистрелина, аналога ГнРГ для ежедневного введения, и леупролида ацетата, пролонгированного аналога ГнРГ, который вводится 1 раз в 28 дней. Для лечения преждевременного пубертата одобрены дозы леупролида и для ежедневного применения, однако у взрослых рекомендовано применение только пролонгированных форм препарата. Для оценки подавления секреции гонадотропинов необходимо индивидуальное наблюдение.

Через 5 месяцев после начала терапии скорость роста уменьшается, замедляется прогрессирование костного возраста, и в дальнейшем созревание скелета происходит медленнее, чем увеличение хронологического возраста. Без лечения конечный рост пациентов с преждевременным половым созреванием составляет у девочек 152 см и у мальчиков 155–164 см. На фоне лечения агонистами ГнРГ пациенты достигают конечного роста: у девочек в среднем 157 см, у мальчиков в среднем 164 см — значительное улучшение по сравнению с показателями без лечения. Наихудший прогноз роста отмечается у детей с рано диагностированным преждевременным половым развитием, которые не получают лечения. Наилучшие результаты лечения наблюдаются в тех случаях, когда диагностика и лечение проводятся рано, и чем раньше диагностировано преждевременное половое развитие и назначена терапия, тем лучшие можно ожидать результаты лечения. У девочек после прекращения

Таблица 16.5. Дифференциальная диагностика преждевременного пубертата

	Концентрации гонадотропинов в крови	Ответ на введение ГнРГ или его агонистов	Содержание половых стероидов в крови	Размеры гонад	Другие особенности
Центральное (полное или истинное) преждевременное половое развитие					
	Пубертатные	Соответствующий пубертату	Пубертатные значения	У мужчин — увеличение гонад как у взрослых мужчин	Показано проведение МРТ головного мозга для исключения опухоли ЦНС, гамартомы или других повреждений ЦНС
Неполное преждевременное половое развитие					
Мужчины					
Опухоли, продуцирующие хорионический гонадотропин	Высокие концентрации ХГ (или ЛГ при наборах с перекрестной чувствительностью), положительный тест на беременность, низкое содержание β-ЛГ (специфические наборы)	Изначально высокое содержание ХГ или ЛГ не повышается в ответ на ГнРГ, низкие концентрации β-ЛГ также не повышаются	Высокие или пубертатные значения	Небольшое или умеренное увеличение размера половых органов	Необходимо исключать опухоли печени. При подозрении на ХГ-продуцирующую опухоль ЦНС — МРТ головного мозга. Так как наборы для определения ЛГ определяют и ХГ, концентрации обоих гормонов повышены, однако содержание β-ХГ высокое, а при наборах, не определяющих ХГ, содержание β-ЛГ низкое
Опухоль из клеток Лейдига	Препубертатные (низкие)	Препубертатный или подавленный ответ	Очень высокие концентрации тестостерона	Неравномерное скачкообразное увеличение размеров яичек	
Наследственное ГнРГ-независимое преждевременное половое развитие с ранним созреванием клеток Лейдига и герминального эпителия	Препубертатные (низкие)	Препубертатный или подавленный ответ	Пубертатные или высокие значения	Яички размером более 2,5 см, однако меньше, чем можно предположить по стадии полового развития	Часто доминантное наследование у лиц одного пола

Окончание табл. 16.5.

	Концентрации гонадотропинов в крови	Ответ на введение ГнРГ или его агонистов	Содержание половых стероидов в крови	Размеры гонад	Другие особенности
Женщины					
Опухоли из гранулезных клеток (аналогичные проявления могут быть при фолликулярных кистах)	Препубертатные (низкие)	Препубертатный или подавленный ответ	Очень высокие концентрации эстрадиола	Увеличение яичников при клиническом осмотре, КТ, МРТ или УЗ исследованиях	Гранулезоклеточные опухоли обычно пальпируются при ректальном обследовании
Фолликулярные кисты	Препубертатные (низкие)	Препубертатный или подавленный ответ секреции ЛГ. Концентрации ФСГ могут повышаться до нормальных значений	Высокие или очень высокие концентрации эстрадиола	Кисты могут быть видны при УЗИ	При снижении содержания эстрогенов могут появиться кровянистые выделения. Характерны рецидивы кистообразования

лечения описаны наступление менархе и даже беременности, что показывает восстановление нормальных пубертатных гормональных изменений после лечения агонистами ГнРГ. Новые более низкие границы возраста нормального пубертатного развития привели к тому, что клиницистам необходимо пересмотреть критерии отбора пациентов для проведения подобного лечения. Пациенты без значительного увеличения концентраций эстрогенов, темпы роста которых не отличаются от семейных и у которых наблюдается медленное прогрессирование заболевание без раннего наступления менархе, могут достигнуть конечного нормального роста без лечения.

Для пациентов с преждевременным половым развитием важна **психологическая поддержка**. Соматические изменения или появление месячных пугают некоторых детей и могут сделать их предметом насмешек. Эти пациенты не достигают социальной зрелости, соответствующей их физическому развитию, хотя их сверстники, учителя и родители относятся к ним, как к более взрослым, из-за того, что они выглядят старше. Таким образом, как для пациентов, так и для их родителей должна быть предложена психологическая помощь. Дети с преждевременным половым развитием чаще становятся предметом сексуальных домогательств, поэтому необходимы определенные предосторожности.

Б. Неполное преждевременное половое развитие

Лечение нарушений, которые обсуждались уже ранее в связи с неполным преждевременным половым развитием, направлено в первую очередь на устранение опухоли или других аномалий, а не на устранение клинических проявлений полового созревания. Если причина заболевания устранена, вторичные половые признаки не прогрессируют или могут даже регрессировать.

У мальчиков с семейным преждевременным созреванием клеток Лейдига и сперматогенных клеток изначально не отмечается ответа на лечение агонистами ГнРГ, однако наблюдается некоторое улучшение на фоне приема медроксипрогестерона ацетата. Мальчики с этим заболеванием успешно лечатся кетоконазолом, препаратом антигрибкового действия, который блокирует активность 17,20-лиазы и таким образом приводит к снижению продукции тестостерона. После лечения

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

кетоконазолом у мальчиков может развиться истинное преждевременное половое развитие, так как длительное действие андрогенов приводит к созреванию гипоталамо-гипофизарной оси; лечение агонистами ГнРГ эффективно подавляет прогрессирование пубертата. К новым видам терапии относится использование комбинации ингибиторов ароматазы и антиандрогенов, как и при синдроме МакКуна–Олбрайта.

Одним из вариантов лечения девочек с синдромом МакКуна–Олбрайта является комбинация тестолактона (ингибитора ароматазы) и спиронолактона (который действует как антиандроген). Результаты длительного наблюдения продемонстрировали некоторое уменьшение числа менструаций, улучшение характеристик роста и костного созревания. Некоторые пациенты «ускользают» из-под контроля, и в таких случаях оправдано назначение агонистов ГнРГ, которые подавляют прогрессирование пубертата. При клинических исследованиях для уменьшения менструальной кровопотери и замедления костного возраста эффективным оказалось применение комбинации тамоксифена, селективного агониста и антагониста эстрогеновых рецепторов, и ингибиторов ароматазы (например, анастразола или более новых препаратов). У девочек с рецидивирующими эстроген-продуцирующими кистами яичников на фоне лечения медроксипрогестерона ацетатом может снизиться частота рецидивов заболевания. В таких случаях могут быть эффективными и агонисты ГнРГ. Если сначала будет применена медикаментозная терапия, может не понадобиться и хирургическое удаление овариальных кист.

Преждевременные телархе или адренархе не требуют лечения, так как являются доброкачественными изолированными состояниями. Не описано и не показано лечение преждевременного менархе. В случаях выраженной, персистирующей гинекомастии у подростков успешно применяется лечение тестолактоном и дигидротестостерона гептаноатом, хотя часто требуется и хирургическое удаление ткани молочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

Общие

Styne DM, Cuttler L: Normal pubertal development. In: Rudolph C, Rudolph A (editors). Rudolphs Textbook of Pediatrics. 2003.

Greulich WW, Pyle SI: Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist, 2nd ed. Stanford Univ Press, 1959.

Grumbach MM, Auchus RJ: Estrogen: consequences and implications of human mutations in synthesis and action. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:4677. [PMID: 10599737]

Grumbach MM, Styne DM: Puberty, ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders. In: Larsen PR et al [editors]: Williams Textbook of Endocrinology, 10th ed. Saunders, 2002.

Herman-Giddens ME et al: Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. Pediatrics 1997;99:505. [PMID: 9093289]

Kaiser UB, Kuohung W: KiSS-1 and GPR54 as new players in gonadotropin regulation and puberty. Endocrine 2005;26:277. [PMID:12944565]

Mitamura R et al: Diurnal rhythms of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and testosterone secretion before the onset of male puberty. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:29. [PMID: 9920058]

Mitamura R et al: Diurnal rhythms of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, testosterone, and estradiol secretion before the onset of female puberty in short children. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:1074. [PMID: 10720042]

Seminara SB et al: The GPR54 gene as a regulator of puberty. N Engl J Med 2003;349:1614. [PMID:14573733]

Shahab M et al: Increased hypothalamic GPR54 signaling: a potential mechanism for initiation of puberty in primates. Proc Natl Acad Sci USA 2005;102:2129. [PMID:15684075]

Smith EP et al: Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. N Engl J Med 1994;331:1056. [PMID: 8090165]

Styne DM: Puberty, obesity and ethnicity. Trends Endocrinol Metab 2004;15:472. [PMID: 15541646]

Styne DM: The testes: disorders of sexual maturation and puberty. In: Sperling MA (editor): Pediatric and Adolescent Endocrinology, 2nd ed. Saunders, 2002.

Клинические изменения, связанные с пубертатом

Attie KM et al: The pubertal growth spurt in eight patients with true precocious puberty and growth hormone deficiency: evidence for a direct role of sex steroids. J Clin Endocrinol Metab 1990;71:975. [PMID: 2401720]

Bayley N, Pinneau SF: Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle standards. J Pediatr 1952;40:423. [PMID: 14918032]

Marshall WA, Tanner JM: Variations in the pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Child 1969;44:291. [PMID: 5785179]

Marshall WA, Tanner JM: Variations in the pattern of pubertal changes in boys. Arch Dis Child 1970;45:13. [PMID: 5440182]

Van Wieringen JC et al: Growth Diagrams 1965 Netherlands: Second National Survey on 0–24 Year Olds. Groningen, Netherlands Institute for Preventive Medicine NO Leiden, Wolters-Noordhoff Publishing, 1971.

Задержка пубертата или отсутствие пубертата (половой инфантилизм)

Achermann JC et al: Mutational analysis of DAX1 in patients with hypogonadotropic hypogonadism or pubertal delay. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:4497. [PMID: 10599708]

Barrio R et al: Induction of puberty with human chorionic gonadotropin and follicle-stimulating hormone in adolescent males with hypogonadotropic hypogonadism. Fertil Steril 1999;71:244. [PMID: 9988392]

Grumbach MM, Conte FA: Disorders of sexual differentiation. In: Larsen PR et al (editors): Williams Textbook of Endocrinology, 10th ed. Saunders, 2002.

Johansson T, Ritzen EM: Very long-term follow-up of girls with early and late menarche. Endocr Dev 2005;8:126. [PMID: 15722621]

Massa G et al: Late or delayed induced or spontaneous puberty in girls with Turner syndrome treated with growth hormone does not affect final height. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:4168. [PMID: 12970282]

Osipova GR et al: PCR detection of Y-specific sequences in patients with Ullrich-Turner syndrome: clinical implications and limitations. Am J Med Genet 1998;76:283. [PMID: 9545090]

Rosenfield RL et al: Optimizing estrogen replacement treatment in Turner syndrome. Pediatrics 1998;102:486. [PMID: 9685449]

Sedlmeyer IL, Palmert MR. Delayed puberty: analysis of a large case series from an academic center. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:1613. [PMID: 11932291]

Seminara SB et al: X-linked adrenal hypoplasia congenita: a mutation in DAX1 expands the phenotypic spectrum in males and females. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:4501. [PMID: 10599709]

Seminara SB, Hayes FJ, Crowley WFJ: Gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann's syndrome): pathophysiological and genetic considerations. Endocr Rev 1999;19:521. [PMID: 9793755]

Преждевременный пубертат (преждевременное половое развитие)

Anasti JN et al: A potential novel mechanism for precocious puberty in juvenile hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:276. [PMID: 7829625]

Bar A et al: Bayley-Pinneau method of height prediction in girls with central precocious puberty: correlation with adult height. J Pediatr 1995;126:955. [PMID: 7776106]

Carel JC et al: Final height after long-term treatment with triptorelin slow release for central precocious puberty: importance of statural growth after interruption of treatment. French Study Group of Decapeptyl in Precocious Puberty. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:1973. [PMID: 10372696]

Eugster EA et al: Tamoxifen treatment for precocious puberty in McCune-Albright syndrome: a multicenter trial. J Pediatr 2003;143:60. [PMID: 12915825]

Fahmy JL et al: The radiological approach to precocious puberty. Br J Radiol 2000;73:560. [PMID: 10884758]

Haber HP, Wollmann HA, Ranke MB: Pelvic ultrasonography: early differentiation between isolated premature thelarche and central precocious puberty. Eur J Pediatr 1995;154:182. [PMID: 7758513]

Heger S, Partsch CJ, Sippell WG: Long-term outcome after depot gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty: final height, body proportions, body composition, bone mineral density and reproductive function. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:4583. [PMID: 10599723]

Ibanez L et al: Premature adrenarche–normal variant or forerunner of adult disease? Endocr Rev 2000;21:671. [PMID: 11133068]

Klein KO et al: Increased final height in precocious puberty after long-term treatment with LHRH agonists: the National Institutes of Health experience. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:4711. [PMID: 11600530]

Leschek EW et al: Six-year results of spironolactone and testolactone treatment of familial male-limited precocious puberty with addition of deslorelin after central puberty onset. J ClinEndocrinol Metab 1999;84:175. [PMID: 9920079]

Mul D, Oostdijk W, Drop SL: Early puberty in adopted children. Horm Res 2002;7:1. [PMID: 12006712]

Mul D et al: Effect of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in boys with central precocious puberty: final height results. Horm Res 2002;58:1. [PMID: 12169774]

Mul D et al: Final height after gonadotrophin releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty: the Dutch experience. J Pediatr Endocrinol Metab 2000;13(suppl 1): 765. [PMID: 10969919]

Palmert MR, Malin HV, Boepple PA: Unsustained or slowly progressive puberty in young girls: initial presentation and longterm follow-up of 20 untreated patients. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:415. [PMID: 10022394]

Partsch CJ, Heger S, Sippell WG: Treatment of central precocious puberty: lessons from a 15 years prospective trial. German Decapeptyl Study Group. J Pediatr Endocrinol Metab 2000;13(suppl 1):747. [PMID: 10969917]

Reiter EO et al: The KIGS experience with the addition of gonadotropin-releasing hormone agonists to growth hormone (GH) treatment of children with idiopathic GH deficiency. Horm Res 2003;60(suppl 1):68. [PMID: 12955021]

Salardi S et al: Outcome of premature thelarche: relation to puberty and final height. Arch Dis Child 1998;79:173. [PMID: 9797603]

Tanaka T et al: Results of long-term follow-up after treatment of central precocious puberty with leuprorelin acetate: evaluation of effectiveness of treatment and recovery of gonadal function. The TAP-144-SR Japanese Study Group on Central Precocious Puberty. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:1371. [PMID: 15598675]

Volta C et al: Isolated premature thelarche and thelarche variant: clinical and auxological follow-up of 119 girls. J Endocrinol Investig 1998;21:180. [PMID: 9591214]

Weise M et al: Determinants of growth during gonadotropinreleasing hormone analog therapy for precocious puberty. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:103. [PMID: 14715835]

Эндокринология беременности 17

Роберт Тейлор (Robert N. Taylor), Дэн Лебович (Dan I. Lebovic)

Сокращения

АКТГ	адренокортикотропный гормон	**МИС**	Мюллер-ингибирующая субстанция
ВЭРФ	васкулярный эндотелиальный ростовой фактор	**ПлРФ**	плацентарный ростовой фактор
		ПРЛ	пролактин
ГР	гормон роста	**ТРГ**	тиреотропин-рилизинг гормон (тиреотропин)
ГнРГ	гонадотропин-рилизинг гормон		
ГСПГ	глобулин, связывающий половые стероиды	**ТРФ**	тромбоцитарный ростовой фактор
ГТН	гестационная трофобластическая неоплазия	**ТСГ**	тироксин-связывающий глобулин
ДГЭА	дегидроэпиандростерон	**ТТГ**	тиреотропный гормон
ДОК	дезоксикортикостерон	**ФРФ**	фактор роста фибробластов
ИРФ	инсулиноподобный ростовой фактор	**ФСГ**	фолликулостимулирующий гормон
КСГ	кортикостероид-связывающий глобулин	**цАМФ**	циклический аденозин монофосфат
КРГ	кортикотропин-рилизинг гормон	**чХГ**	человеческий хорионический гонадотропин
ЛГ	лютеинизирующий гормон	**чПЛ**	человеческий плацентарный лактоген
мРНК	матричная рибонуклеиновая кислота	**ЭРФ**	эпидермальный ростовой фактор

В течение всей беременности фетоплацентарный комплекс секретирует в кровоток матери различные белковые и гормональные вещества, которые оказывают влияние на все эндокринные железы ее организма. Как клинически, так и по данным лабораторных исследований, во время беременности могут происходить изменения, которые напоминают тиреотоксикоз, болезнь Кушинга, опухоль гипофиза, сахарный диабет и синдром поликистозных яичников.

Эндокринные изменения, происходящие во время беременности, являются адаптивными, и позволяют матери обеспечить питательными веществами развивающийся плод. Обычно материнские резервы являются адекватными, однако в некоторых случаях у женщины во время беременности развиваются явные клинические признаки заболевания, например гестационный диабет или артериальная гипертензия во время беременности.

Плацента не только обеспечивает оптимальные условия для развития плода в материнском организме, но является и депонирующим эндокринным органом, а также выполняет дыхательную, питательную и выделительную функции. По концентрациям плацентарных веществ, определяемых в материнской крови, можно судить о состоянии плода. В этой главе рассматриваются эндокринные изменения в организме матери во время беременности и родов, а также развитие эндокринной системы плода. В главе обсуждаются некоторые эндокринные нарушения, осложняющие течение беременности.

ЗАЧАТИЕ И ИМПЛАНТАЦИЯ

Фертилизация

У фертильных женщин через 12–16 дней после первого дня последней менструации происходит овуляция. Для того чтобы произошло зачатие, яйцеклетка должна быть оплодотворена через 24–48 часов после овуляции. Примерно за 48 часов до овуляции цервикальная слизь становится обильной, невязкой, слегка щелочной, и формирует желеобразный матрикс, который служит фильтром и проводником для сперматозоидов. После

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

полового акта живые подвижные сперматозоиды в течение нескольких минут проходят через толщу цервикальной слизи и сохраняют свою жизнеспособность, пока не изменятся свойства слизи — т. е. примерно 24 часа после овуляции. Первые сперматозоиды появляются в наружной трети маточной трубы (ампуле) через 5–10 минут после коитуса, и миграция сперматозоидов от шейки матки до маточной трубы продолжается еще в течение 24–48 часов. До 200×10^6 сперматозоидов накапливается в вагинальных структурах и только около 200 их них достигает дистального отдела маточной трубы. Обычно зачатие происходит в ампуле.

Имплантация

Инвазия эмбриона в стенку матки происходит во время так называемого «окна имплантации» — 8–10 дней после овуляции и зачатия, когда эмбрион находится в стадии бластоцисты. Точный день овуляции и имплантации в большинстве случаев не известен. Недели беременности («гестационный возраст») подсчитывают от первого дня последней менструации. В течение 24 часов после имплантации, или около 3 недель гестации, в материнской сыворотке крови начинает определяться чХГ. Под влиянием повышенной продукции чХГ желтое тело продолжает секретировать стероидные гормоны в больших концентрациях. Если не происходит имплантации и последующей продукции чХГ, желтое тело существует только 14 дней после овуляции (см. главу 14).

Симптомы и признаки беременности

Вследствие изменений гормонального фона, продолжающейся активности желтого тела и развития плаценты, появляются напряжение груди, тошнота, слабость, размягчение матки, повышение базальной температуры тела и отсутствуют менструации.

Гормоны яичников, вырабатывающиеся во время беременности

Желтое тело продуцирует прогестерон, 17-оксипрогестерон и эстрадиол. Важнейшее значение желтого тела на ранних стадиях беременности было продемонстрировано в исследованиях с аблацией, когда лютеоэктомия или оофорэктомия до 42-го дня гестации приводили к драматическому снижению концентраций прогестерона и эстрадиола и последующему выкидышу. Экзогенное введение прогестерона препятствовало развитию выкидыша, подтверждая тот факт, что на ранних стадиях для поддержания беременности достаточно только прогестерона. После 7-й недели гестации удаление желтого тела не приводит к выкидышу, так как плацента компенсирует продукцию прогестерона.

Так как плацента не продуцирует 17-гидроксипрогестерон, этот стероид может быть маркером функции желтого тела. Как показано на рис. 17.1, концентрации эстрогенов и прогестерона постоянно увеличиваются во время беременности, в то время как содержание 17-гидроксипрогестерона повышается, а затем снижается и остается низким до конца беременности. Снижение функции желтого тела происходит несмотря на продолжающуюся стимуляцию чХГ; действительно, продукция 17-гидроксипрогестерона желтым телом снижается, хотя концентрации чХГ остаются максимально высокими. Не ясно, является ли это следствием обратной регуляции рецепторов желтого тела к чХГ.

Еще одним маркером функции желтого тела является полипептидный гормон релаксин, белок с молекулярной массой около 6000 кДа. По своей четырехмерной структуре он похож на инсулин. Релаксин начинает определяться примерно в то время, когда начинают возрастать концентрации чХГ, и в сыворотке материнской крови его содержание около 1 нг/мл сохраняется в течение 1-го триместра беременности. Затем его концентрация снижается примерно на 20% и остается стабильной до конца беременности.

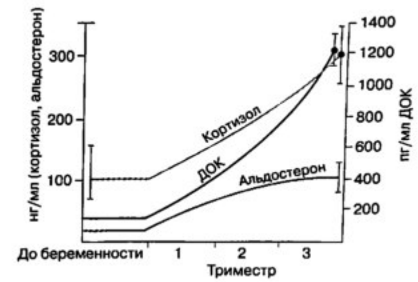
По своим фармакологическим свойствам релаксин подготавливает шейку матки, смягчает лобковое сочленение, стимулирует децидуальный ангиогенез и синергически вместе с прогестероном препятствует сокращениям матки. Главное значение релаксина в процессе гестации остается неясным. Лютеоэктомия после 7-й недели гестации не вредит гестации, несмотря на неопределяемые концентрации релаксина. Было обнаружено, что релаксин помимо желтого тела продуцируется в децидуальном теле и плаценте, однако релаксин может оказывать там локальные эффекты без изменения концентрации гормона в системном кровотоке.

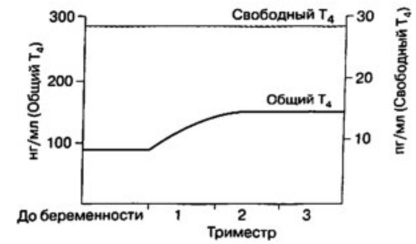
СИСТЕМА «ПЛОД–ПЛАЦЕНТА–ДЕЦИДУАЛЬНАЯ ОБЛОЧКА»

Основной функцией плаценты является поддержание эффективного взаимодействия между организмами матери и развивающегося плода, сохраняя при этом иммунную и генетическую индивидуальность каждого из них. Сначала плацента

СИСТЕМА	ГОРМОН	СХЕМА СЕКРЕЦИИ	СРЕДНИЙ ПИК КОНЦЕНТРАЦИИ (ВРЕМЯ)
Плацента и желтое тело	Прогестерон	Увеличивается до родов	190 нг/мл (552 нмоль/л) (к родам)
	17-гидроксипрогестерон	Пик секреции в 5 недель с последующим снижением	6 нг/мл (19 нмоль/л) (5 недель)
Надпочечники	Кортизол	Увеличивается к родам в 3 раза по сравнению с содержанием до беременности	300 нг/мл (0,83 мкмоль/л) (к родам)
	Альдостерон	Плато до 34-й недели беременности, небольшое увеличение перед родами	100 нг/мл (277 нмоль/л) (к родам)
	ДОК	Увеличивается к родам в 10 раз по сравнению с содержанием до беременности	1200 пг/мл (3,48 нмоль/л) (к родам)
Щитовидная железа	Общий T_4	Увеличивается в течение 1-го триместра беременности, затем плато	150 нг/мл (193 пмоль/л)
	Свободный T_4	Не изменяется	30 пг/мл (38,6 пмоль/л)
	Общий T_3	Увеличивается в течение 1-го триместра беременности, затем плато	2 нг/мл (3,1 нмоль/л)
	Свободный T_3	Не изменяется	4 пг/мл (5,1 пмоль/л)







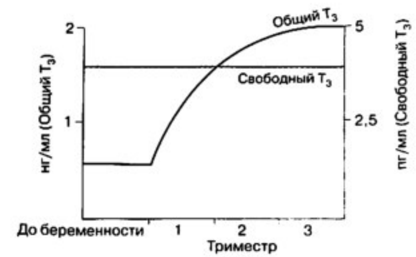
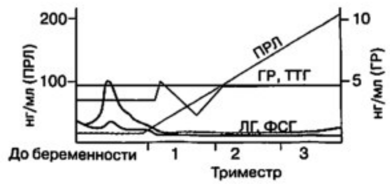
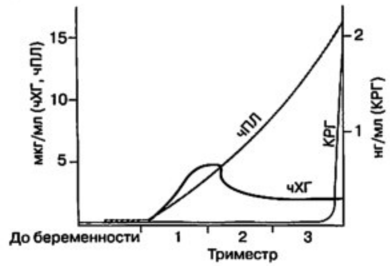


Рис. 17.1. Изменение концентрации гормонов во время беременности в сыворотке крови матери *(см. продолжение на с. 278)*

СИСТЕМА	ГОРМОН	СХЕМА СЕКРЕЦИИ	СРЕДНИЙ ПИК КОНЦЕНТРАЦИИ (ВРЕМЯ)
Передняя доля гипофиза	ГР	Не изменяется	
	ЛГ, ФСГ	Низкие, базальные концентрации	
	АКТГ	Не изменяется	
	ТТГ	Достигает средних значений, затем плато	
	ПРЛ	Повышается к родам	200 нг/мл (9 нмоль/л) (к родам)
Плацентарные белки	чХГ	Пик к 10 неделям, затем небольшое снижение и плато	5 мкг/мл (0,2 мкмоль/л) (к концу 1-го триместра)
	чПЛ	Увеличивается сообразно увеличению массы плаценты	5–25 мкг/мл (0,2–1,0 мкмоль/л) (к родам)
	КРГ	Резко повышается за 20 дней до родов	1–3 нг/мл (2–6 нмоль/л) в родах
Фетоплацентарные эстрогены	Эстриол	Увеличивается к родам	15–17 нг/мл (55–62 нмоль/л) (к родам)
	Эстрадиол	Увеличивается к родам	12–15 нг/мл (42–52 нмоль/л) (к родам)
	Эстрон	Увеличивается к родам	5–7 нг/мл (18,5–26 нмоль/л) (к родам)
Фетоплацентарные андрогены	Тестостерон	Увеличивается к родам в 10 раз по сравнению с содержанием до беременности	2000 пг/мл (6,9 нмоль/л) (к родам) 5 нг/мл (17,3 нмоль/л) (до беременности)
	ДГЭА	Снижается во время беременности	2,6 нг/мл (9,0 нмоль/л) (к родам)
	Андростендион	Немного повышается	





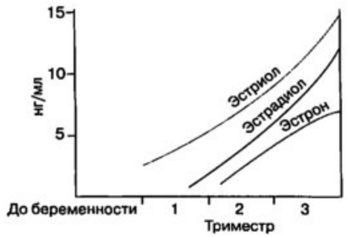




Рис. 17.1. (*продолжение*) Изменение концентрации гормонов во время беременности в сыворотке крови матери

функционирует автономно. Однако к концу первого триместра эндокринная система плода уже настолько развита, что может частично заместить плацентарные гормоны или синтезировать их предшественники. С этого времени плод и плацента рассматриваются как «фетоплацентарный комплекс».

Фетоплацентарный комплекс можно рассматривать с трех различных, но связанных между собой точек зрения: 1) как источник продукции белков и стероидных гормонов, поступающих в материнский кровоток; 2) как участник контроля над развитием эндокринной системы плода, его ростом и питанием; 3) как селективный барьер, определяющий взаимодействия между материнской и фетальной системами.

Имплантация начинается в течение 8 дней после зачатия. Во взаимодействии между материнским и зародышевым эпителием участвуют рецепторы α v β 3 интегрина витронектина. Трофобласт погружается в эндометрий, и можно различить два слоя формирующейся плаценты. Внедренный трофобласт своими ворсинами плотно прикрепляется к эндометрию. Дифференцированный синцитиотрофобласт, который формируется при слиянии цитотрофобластов, осуществляет прямой контакт с кровеносной системой матери. Синцитиотрофобласт является основным источником продукции гормонов и содержит в себе все клеточные системы, необходимые для синтеза как стероидных, так и полипептидных гормонов.

Децидуальная оболочка является эндометрием беременности. Децидуальные клетки способны синтезировать различные полипептидные гормоны, такие как пролактин, релаксин, и различные паракринные факторы, в особенности ИРФ-связывающий белок 1. Роль децидуальной оболочки как эндокринного органа до конца не известна, однако ее роль как источника простагландинов в родах полностью подтверждена (см. «Эндокринный контроль родов» ниже).

Современные методы скрининга фетальной хромосомной анеуплоидии, особенно трисомии 21 (синдром Дауна), используют сывороточные биохимические маркеры. Если проводить скрининг только у матерей старше 35 лет, пренатальная диагностика позволяет идентифицировать примерно 25% анеуплоидных плодов. Так как анеуплоидные хромосомы встречаются в тканях как плода, так и плаценты, можно оценить содержание в них белков и стероидов. Для идентификации у плода синдрома Дауна и трисомии 18 используется определение концентраций альфа-фетопротеина, чХГ и неконъюгированного эстриола, секретируемых плодом и определяемых в материнской сыворотке крови между 15-й и 18-й неделями гестации. Комбинация этих показателей позволяет определить хромосомные нарушения с точностью до 60% у матерей любого возраста.

ПОЛИПЕПТИДНЫЕ ГОРМОНЫ

Человеческий хорионический гонадотропин

Первым маркером дифференцировки трофобласта и первым плацентарным продуктом, концентрацию которого можно измерить, является чХГ — гликопротеин, состоящий из 237 аминокислот. По структуре он близок к гипофизарным гликопротеиновым гормонам, как и они, этот гормон состоит из двух субъединиц: одна общая альфа-субъединица, которая является видоспецифичной, и бета-субъединица, которая определяет взаимодействие с рецептором и определяет биологические эффекты. Последовательность аминокислот в альфа-субъединице идентична альфа-субъединицам ТТГ, ЛГ и ФСГ. Бета-субъединица чХГ наиболее гомологична, но не идентична ЛГ, из 145 аминокислот бета-чХГ 97 (67%) идентичны бета-ЛГ. У плацентарного гормона имеется дополнительный карбокси-терминальный сегмент, который состоит из 30 аминокислот и которого нет у молекулы ЛГ. Карбогидратный комплекс составляет примерно 30% молекулярной массы субъединицы. В нем 10% молекулярной массы приходится на сиаловую кислоту, которая обусловливает высокую степень резистентности молекулы к распаду. Таким образом чХГ имеет длительный период полужизни в крови — до 24 часов.

В первые недели беременности (до 6-й недели) концентрация чХГ повышается в 2 раза каждые 1,7–2 дня, и по результатам многократных измерений гормона можно точно определить раннюю трофобластическую активность. Пик концентрации чХГ до 100000 мЕ/мл в плазме материнской крови отмечается на 10-й неделе гестации, затем концентрация чХГ постепенно снижается до 10000 мЕ/мл в третьем триместре. Пик концентрации чХГ по времени совпадает со становлением материнского кровотока через межворсинчатое пространство.

Длительный период полужизни чХГ позволяет небольшой массе клеток, составляющих

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

бластоцисту, синтезировать достаточное количество гормона, которое можно измерить уже через 24 часа после имплантации. Таким образом, беременность может быть диагностирована за несколько дней до того, как появились симптомы или не пришли месячные. Антитела к уникальному бета-карбокси-терминальному сегменту не имеют перекрестной реакции с другими гликопротеиновыми гормонами. Даже маленькие концентрации чХГ 5 мЕ/мл (1 нг/мл) в плазме определяются без взаимодействия с более высокими концентрациями ЛГ, ФСГ и ТТГ.

Как и его гипофизарный аналог ЛГ, чХГ является лютеотропным гормоном, и желтое тело имеет высокочувствительные к чХГ рецепторы. Повышенная продукция прогестерона клетками желтого тела стимулирует увеличение продукции чХГ. Стероидный синтез осуществляется через систему цАМФ и может быть продемонстрирован in vitro. Было показано, что чХГ увеличивает конверсию материнского холестерина липопротеинов низкой плотности в прегненолон и прогестерон в плаценте.

Концентрация чХГ в крови плода составляет только 1% от концентрации в материнском кровотоке. Тем не менее имеются доказательства того, что фетальный чХГ является важным регулятором развития надпочечников и гонад плода в первом триместре.

Различные опухоли также продуцируют чХГ: гестационная трофобластическая неоплазия (ГТН), хориокарцинома, и концентрация чХГ используется как маркер для диагностики и оценки эффективности химиотерапии этих заболеваний. Женщины с высокими концентрациями чХГ вследствие ГТН могут иметь клинические симптомы гипертиреоза, которые регрессируют на фоне снижения чХГ.

Человеческий плацентарный лактоген

Вторым плацентарным полипептидным гормоном, также гомологичным гипофизарным гормонам, является так называемый плацентарный лактоген (чПЛ). чПЛ можно определить уже в раннем трофобласте, однако в сыворотке крови его концентрации начинают определяться только после 4–5-й недели гестации (см. рис. 17.1). чПЛ является состоящим из 190 аминокислот протеином, первичная, вторичная и третичная структура которого является сходной со структурой ГР и ПРЛ. В некоторых тест-наборах молекулы этих гормонов реагируют перекрестно и могут связываться с рецепторами друг друга. чПЛ имеет диабетогенную и лактогенную активность, однако минимальную ГР-подобную активность.

Физиологическая роль чПЛ во время беременности остается неясной, были описаны нормальные беременности с неопределяемыми концентрациями этого гормона. Роль чПЛ как маммотропного агента не вполне подтверждена, однако чПЛ оказывает влияние на углеводный обмен матери и мобилизацию свободных жирных кислот, вызывает повышенную секрецию инсулина в ответ на нагрузку глюкозой, напрямую стимулирует секрецию инсулина островками поджелудочной железы, формирует периферическую инсулинорезистентность, характерную для беременности. Помимо продолжительного голодания и инсулин-индуцированной гипогликемии, секрецию чПЛ стимулируют еще 2 фактора: пре-бета-липопротеины низкой плотности и апопротеин А-I. Продукция чПЛ примерно пропорциональна массе плаценты. Общая продукция в день может составлять до 1–1,5 г в день. Профиль элиминации гормона зависит от многих факторов, однако в среднем период полужизни составляет 15–30 минут.

Уже длительное время сывороточные концентрации чПЛ используются в качестве маркера физиологического состояния плаценты, однако пределы нормальных значений варьируют очень широко, и для правильной оценки необходимо регулярное измерение концентраций гормона. Вместо определений содержания чПЛ сейчас проводят исследование биофизического профиля, который является более чувствительным индикатором повреждения плода.

Другие хорионические пептидные гормоны и ростовые факторы

Были выделены и другие хорионические пептиды, однако их функция остается неясной. Одним из таких протеинов является гликопротеин со структурными и функциональными характеристиками, частично гомологичными ТТГ. В литературе ведется дискуссия, является ли этот пептид отличным от чХГ гормоном, и в некоторых сообщениях предполагается, что хорионический ТТГ является гормоном с молекулярной массой около 28 000 кДа, структурно отличающимся от чХГ и обладающим слабой тиреотропной активностью. Из плаценты были также выделены АКТГ-подобный, липотропин-подобный, и эндорфин-подобный пептиды, обладающие низкой биологической активностью и неопределенной физиологической ролью.

Из плаценты был также выделен ФСГ-подобный пептид, однако его концентрации не определяются в кровотоке. Есть убедительные доказательства того, что цитотрофобласт продуцирует человеческий хорионический ГнРГ, который по биологическим и иммунологическим свойствам не отличим от гипоталамического ГнРГ. Возможно, синцитиотрофобласт продуцирует чХГ под непосредственным контролем этого фактора, по типу секреции гонадотропинов передней долей гипофиза под гипоталамическим контролем. Получены предварительные свидетельства того, что цитотрофобласт осуществляет секрецию трофобластических рилизинг-гормонов, которые по типу паракринной регуляции стимулируют высвобождение синцитиотрофобластических ТТГ, соматостатина и кортикотропина. Кроме того, из ткани плаценты были выделены активин, ингибин, КРГ и множество различных ростовых факторов, включая ФРФ, ЭРФ, ТРФ и представителей семейства ИРФ, а также многие из их родственных рецепторов. Предполагается, что ПлРФ и ВЭРФ играют роль в плацентарном ангиогенезе, преэклампсии и росте плода.

СТЕРОИДНЫЕ ГОРМОНЫ

В противовес впечатляющей способности к синтезу и секреции различных белков, плацента не обладает такими же возможностями в отношении синтеза стероидных гормонов de novo. Все стероидные гормоны, выделяемые плацентой, синтезированы из предшественников материнского или фетального происхождения.

Тем не менее нет клеток, которые могли хотя бы приблизительно сравниться с трофобластом в своей способности эффективно конвертировать стероиды. Эта активность показана даже на стадии ранней бластоцисты, а к 7-й неделе гестации, когда желтое тело частично инволюционирует, плацента становится главным источником стероидных гормонов.

Прогестерон

Плацента использует материнский холестерин как субстрат для продукции прогестерона. Смерть плода не сказывается сразу же на синтезе прогестерона, из чего можно сделать вывод о том, что холестерин плода не является значимым источником предшественников для синтеза этого гормона. Ферменты плаценты отщепляют от холестерина боковую цепь, превращая его в прегненолон, который в свою очередь изомерируют в прогестерон; в третьем триместре беременности ежедневно продуцируется 250–350 мг прогестерона, и большинство поступает в материнский кровоток. Концентрации прогестерона в плазме материнской крови прогрессивно повышаются в течение всей беременности и похоже, что его продукция не зависит от факторов, которые обычно регулируют стероидные синтез и секрецию (см. рис. 17.1). После того как происходит переключение стероидогенеза с желтого тела на плаценту, т. е. после 7–9-й недели гестации, на синтез прогестерона не оказывают влияния гипофизэктомия, адреналэктомия или гонадэктомия, хотя экзогенный чХГ стимулирует продукцию прогестерона на ранних стадиях беременности. Плацентарную секрецию прогестерона также не меняет введение АКТГ или кортизола.

Прогестерон необходим для становления и поддержания беременности. Недостаточность лютеиновой фазы в некоторых случаях становится причиной бесплодия и повторных самопроизвольных выкидышей ранних сроков. Недостаточная продукция прогестерона может обусловливать нарушение имплантации и преждевременные роды. Прогестерон вместе с оксидом азота поддерживают расслабленное состояние матки во время беременности. Прогестерон также действует как иммуносупрессивный агент в некоторых системах и ингибирует медиированное Т-клетками отторжение тканей. Таким образом, местные концентрации прогестерона могут обеспечивать иммунологическую толерантность матки к внедряющейся трофобластной ткани зародыша.

Эстрогены

Продукция плацентой эстрогенов также зависит от циркулирующих предшественников, однако в этом случае как материнский, так и фетальный источники предшественников являются одинаково важными. Большинство эстрогенов синтезируются из фетальных андрогенов, преимущественно из ДГЭА-С. Плодный ДГЭА-С, вырабатываемый фетальными надпочечниками, при помощи плацентарной сульфатазы конвертируется в свободный ДГЭА, а затем проходит обычный для стероидогенеза путь ферментного превращения в андростендион и тестостерон. Эти андрогены в конечном итоге ароматизируются плацентой в эстрон и эстрадиол соответственно.

Плацентарный КРГ может быть важным регулятором секреции ДГЭА-С фетальными надпочечниками. Большая часть фетального ДГЭА-С

метаболизируется для продукции третьего эстрогена — эстриола. Эстриол обладает слабой эстрогенной активностью — примерно 1/10 от активности эстрона и 1/100 от активности эстрадиола. В сыворотке крови во время беременности концентрации эстрона и эстрадиола повышаются примерно в 50 раз по сравнению с содержанием до беременности, в то время как концентрация эстриола повышается в 1000 раз. Субстратом для синтеза этого гормона является 16-альфа-гидрокси-ДГЭА-С, который вырабатывают надпочечники и печень плода, а не материнские или плацентарные ткани. В плаценте осуществляются последние этапы синтеза эстриола — десульфация и ароматизация. Концентрации эстриола в крови и моче матери, в противовес прогестерону или чПЛ, точно отражают состояние плода и плаценты. Таким образом, нормальные концентрации эстриола отражают целостность кровоснабжения и метаболизма плода, а также адекватность функционирования плаценты. Повышающиеся концентрации эстриола в крови или моче являются наилучшим биохимическим маркером благополучия плода (см. рис. 17.1). Для того чтобы избавить плод от воздействия избытка эстрогенов, 17-гидроксистероид дегидрогеназа типа II катализирует превращение эстрадиола в менее активный эстрон.

В некоторых обстоятельствах снижение продукции эстриола является результатом врожденных нарушений или ятрогенных воздействий. Концентрации эстриола в материнском кровотоке остаются низкими при дефиците плацентарной сульфатазы или при анэнцефалии плода. В первом случае не происходит гидролиза ДГЭА-С, во втором, вследствие недостатка АКТГ продукция ДГЭА плодом происходит в очень маленьких количествах. Прием матерью глюкокортикоидов во время беременности также приводит к снижению АКТГ и снижению концентраций эстриола. Если мать принимает ДГЭА во время нормальной беременности, содержание эстриола повышается. Антибиотикотерапия может снижать концентрации эстриола за счет взаимодействия с бактериальными глюкуронидазами и реабсорбции эстриола в желудочно-кишечном тракте матери. Метаболит эстрогенов эстетрол, имеющий четвертую гидроксильную группу в 16-м положении, вырабатывается только во время беременности.

Эстрогены плода не обязательно нужны для поддержания беременности, что показывают случаи ароматазной недостаточности. У гомозиготных мутантных мышей с выключенными генами альфа- или бета-эстрогеновых рецепторов нормально протекает формирование бластоцисты, плода и плаценты. Эти эксперименты могут объяснить клинические наблюдения со спонтанными миссенс-мутациями гена альфа-рецепторов эстрогенов у мужчин.

МАТЕРИНСКАЯ АДАПТАЦИЯ К БЕРЕМЕННОСТИ

Как успешный «паразит», фетоплацентарный комплекс использует своего «хозяина» — материнский организм — для получения всего необходимого, однако при этом обычно не возникает избыточного стресса, который бы мог повредить нормальному течению беременности. Фетоплацентарный комплекс производит в огромных количествах полипептидные и стероидные гормоны, которые непосредственно или опосредованно влияют на организм матери, вызывая физиологические адаптивные изменения фактически в каждой системе органов. Эти изменения приведены на рис. 17.2. Результаты обычно проводимых эндокринологических функциональных тестов радикально меняются во время беременности. В некоторых случаях действительно имеются физиологические изменения, в других случаях — эти эффекты обусловлены повышением продукции глобулин-связывающих белков печенью или снижением сывороточных концентраций альбумина. Кроме того, ряд гормональных особенностей связан с изменением клиренса веществ из-за повышения клубочковой фильтрации, уменьшения метаболической активности печени, а также метаболической и гормональной активности плаценты. Изменения эндокринных тестов суммированы в табл. 17.1. Незнание физиологических процессов, протекающих во время беременности и отражающихся в изменении гормональных показателей, может привести к гипердиагностике несуществующих заболеваний и назначению лечения, приносящего вред матери и плоду.

Гипофиз матери

После того как произошла имплантация, материнский аденогипофиз оказывает небольшое влияние на течение беременности. Сам гипофиз увеличивается на 1/3 в размерах, преимущественно за счет доброкачественной гиперплазии лактотрофов в ответ на высокие концентрации эстрогенов в крови. Лактотрофы продуцируют

пролактин — единственный гормон аденогипофиза, концентрация которого прогрессивно повышается в течение всей беременности и достигает своего максимума к родам. Причем повышение содержания пролактина происходит за счет как гипофизарной, так и децидуальной продукции. У некормящих матерей содержание пролактина снижается в течение 3 месяцев до прегравидарного уровня. Несмотря на высокие концентрации, у пролактина сохраняется импульсная секреция, и отмечаются физиологические выбросы в ночные часы или в ответ на прием пищи. Это показывает, что в материнском гипофизе механизмы регуляции остаются интактными. Остаются неизмененными секреция АКТГ и ТТГ. Содержание ФСГ и ЛГ в крови снижается до почти неопределяемого уровня и не отвечает на стимуляцию ГнРГ. Базальные концентрации ГР во время беременности значительно не отличаются от концентраций гормона до беременности, однако ответ на провокационные тесты изменен. Выброс ГР в ответ на инсулиновую гипогликемию и инфузию аргинина повышен в ранние сроки беременности и снижен позже. Наступившая беременность может нормально продолжаться после гипофизэктомии, а у женщин, перенесших гипофизэктомию до наступления беременности, на фоне адекватной заместительной терапии можно достичь индукции овуляции и наступления беременности. В случаях первичной гиперфункции аденогипофиза плод не страдает.

Щитовидная железа матери

Во время первого триместра беременности щитовидная железа пальпаторно увеличивается, и может присутствовать зоб. Было показано, что во время беременности повышены клиренс тиреоидных йодидов и захват ^{131}I (применение которого во время беременности противопоказано). Эти изменения в основном обусловлены повышенным почечным клиренсом йодидов, что приводит к относительной йодной недостаточности. Концентрации свободных тироксина и трийодтиронина остаются нормальными, хотя содержание общего тироксина увеличивается за счет эстроген-стимулированного повышения содержания тироксин-связывающего глобулина (см. рис. 17.1). Тиреотропные эффекты плаценты на ранних стадиях беременности обусловлены высокими концентрациями чХГ, особенно компонент чХГ без сиаловой кислоты, который обладает слабой ТТГ-подобной активностью. Действительно, в ранний период гестации часто стимуляция чХГ вызывает явные, хотя и быстро проходящие биохимические признаки тиреотоксикоза.

Околощитовидные железы матери

За всю беременность общая потребность в кальции, необходимом для построения скелета плода, составляет 30 г. Для этого происходит гиперплазия околощитовидных желез матери и повышаются концентрации паратгормона. Содержание общего кальция в сыворотке крови матери снижается до минимальных значений к 28–32-й неделе беременности вследствие гипоальбуминемии, характерной для беременности. Содержание ионизированного кальция поддерживается всю беременность на нормальном уровне.

Поджелудочная железа матери

Потребности плода в питательных веществах требуют изменения метаболического гомеостатического контроля матери, что приводит как к структурным, так и функциональным изменениям поджелудочной железы. Панкреатические островки увеличиваются в размерах, и инсулин-секретирующие бета-клетки гиперплазируются. Базальные концентрации инсулина не изменяются или снижаются на ранних стадиях беременности, однако повышаются во втором триместре. Беременность является гиперинсулинемическим состоянием, с резистентностью к периферическим метаболическим эффектам инсулина. Было показано, что повышение концентраций инсулина происходит за счет увеличения секреции, а не за счет уменьшения метаболического клиренса. У беременных женщин период полужизни инсулина остается неизменным. Влияние беременности на поджелудочную железу может быть смоделировано введением в адекватных дозах эстрогенов, прогестерона, чПЛ и кортикостероидов.

Панкреатическая продукция глюкагона повышается в ответ на обычные стимулы и подавляется нагрузкой глюкозой, хотя степень ответа тщательно не изучалась.

Основной функцией инсулина и глюкагона является внутриклеточный транспорт питательных веществ, особенно глюкозы, аминокислот и жирных кислот. Во время беременности концентрации этих гормонов регулируются потребностями как матери, так и плода, а их содержание до и после еды моделирует реакцию поджелудочной железы, которая направлена на поддержку обмена веществ плода. Инсулин не проникает через плаценту, однако регулирует транспорт метаболитов. Во время

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

беременности значительно увеличивается пик выброса инсулина в ответ на прием пищи, и кривая толерантности к глюкозе характерно изменена. Тощаковая гликемия поддерживается на нормально низком уровне. Избыток углеводов превращается в жиры, а жиры активно мобилизуются при снижении потребления калорий.

Во время беременности в ответ на нужды матери также изменяется обмен аминокислот. Так как аланин — ключевая для глюконеогенеза аминокислота — преимущественно транспортируется плоду, гипогликемия у матери стимулирует липолиз.

Нормальные метаболические эффекты беременности включают умеренное снижение гликемии у матери, повышение поступления глюкозы плоду, усиление энергетического обеспечения матери за счет повышения периферического метаболизма жирных кислот. Эти изменения гомеостаза предпочтительны для плода и при соблюдении адекватной диеты безвредны для матери. Однако даже небольшое голодание может спровоцировать кетоацидоз, который является потенциально опасным для плода.

Надпочечники матери

А. Глюкокортикоиды

К третьему триместру беременности концентрации кортизола увеличиваются в 3 раза по сравнению с прегравидарными. В основном это происходит за счет повышения продукции КСГ. Высокие концентрации эстрогенов вызывают повышение содержания КСГ, что — в свою очередь — приводит к снижению распада кортизола в печени. В результате период полужизни кортизола удлиняется в 2 раза. Кроме того, во время беременности увеличивается и продукция кортизола в сетчатой зоне надпочечников. Следствием этих изменений является увеличение содержания свободного кортизола в плазме крови в 2 раза к концу беременности. Неизвестно, какие механизмы отвечают за это повышение — АКТГ или другие факторы. Несмотря на высокие концентрации кортизола, сходные с определяемыми при болезни Кушинга, сохраняются физиологические ритмы секреции. Возможно, повышенное содержание кортизола отвечает за инсулинорезистентность во время беременности и появлений стрий, однако большинство симптомов гиперкортицизма отсутствуют. Есть предположение, что высокие концентрации прогестерона действуют как антагонисты глюкокортикоидных эффектов.

Б. Минералокортикоиды и ренин-ангиотензиновая система

Во время беременности концентрация альдостерона в крови существенно повышается. Повышение связано с 8-кратным увеличением продукции альдостерона клубочковой зоной надпочечников, а не повышением связывания или снижением клиренса. Пик продукции альдостерона достигается примерно в середине беременности и поддерживается на этом уровне до родов. За счет действия эстрогенов на синтетическую активность печени повышается продукция предшественников ренина, а также самого ренина.

Повышение как ренина, так и его предшественников ведет к повышенной активности ренина и ангиотензина. Несмотря на эти драматические изменения, у здоровой беременной женщины практически нет признаков гиперальдостеронизма. Нет тенденции к гипокалиемии или гипернатриемии и в середине беременности — когда активация альдостерон-ренин-ангиотензиновой системы максимальна — артериальное давление может быть ниже, чем до беременности.

Для этого очевидного парадоксального явления есть объяснение, хотя количественные аспекты этого феномена до конца не понятны. В дистальных почечных канальцах прогестерон действует как эффективный конкурентный ингибитор минералокортикоидов. Натуральный прогестерон (но не синтетические прогестины) оказывает натрийуретическое и калийсберегающее действие у здоровых лиц, не оказывалось никаких эффектов у больных после адреналэктомии, не получающих минералокортикоиды. Прогестерон также блокирует ответ почек на экзогенный альдостерон — таким образом, увеличение ренина и альдостерона может быть просто адекватным ответом на высокие гестационные концентрации прогестерона. Сопутствующее повышение содержания ангиотензина II, как результат повышения активности ренина, обычно не приводит к повышению артериального давления, так как чувствительность материнской сосудистой системы к ангиотензину снижена. Уже во время первого триместра беременности в ответ на введение экзогенного ангиотензина отмечается сниженный по сравнению с состоянием вне беременности подъем артериального давления.

Известно, что у беременных женщин высокие концентрации ренина, антиотензина и альдостерона находятся под обычным регулирующим контролем.

В ответ на изменение положения тела, дополнительное употребление натрия или водную нагрузку отмечается качественно такая же реакция, как и у небеременных женщин. Наконец, у пациенток с преэклампсией — наиболее распространенным видом повышения артериального давления, связанного с беременностью — концентрации в крови ренина, альдостерона и ангиотензина не изменены или даже ниже по сравнению с нормальной беременностью, что исключает ведущую роль ренин-ангиотензиновой системы в формировании этого нарушения. Во время беременности повышена продукция минералокортикоида 11-дезоксикортикостерона (ДОК), к родам его концентрация увеличивается от 6 до 10 раз. На продукцию ДОК во время беременности не влияет введение АКТГ или глюкокортикоидов, как это отмечается у небеременных женщин. Плацентарным предшественником для материнского ДОК является фетальный прегненолон-3,21-дисульфат. При гипертензивных состояниях во время беременности продукция ДОК не повышена.

В. Андрогены

Во время нормальной беременности продукция андрогенов немного повышена. Однако важным фактором, определяющим концентрацию гормона в крови, является его связывающая способность с ГСПГ. Концентрация тестостерона, активно связывающегося с ГСПГ, повышается к концу первого триместра беременности до нормальных для мужчин значений, однако концентрация свободного тестостерона может быть даже ниже, чем до беременности. ДГЭА-С практически не связан с ГПСГ, и его концентрация постепенно снижается в течение беременности. Повышение метаболического клиренса происходит за счет того, что в плаценте идет превращение ДГЭА-С в ДГЭА и далее в эстрогены.

Таблица 17.1. Влияние беременности на эндокринные функциональные тесты

	Тест	Результат
Гипофиз		
ЛГ, ФСГ	ГнРГ стимуляция	Нет ответа с 3-й недели гестации до родов
ГР	Инсулиновая гипогликемия	Повышенный ответ во время первой половины беременности, затем сниженный ответ до родов
	Стимуляция аргинином	Повышенный ответ во время первого и второго триместра, затем подавление
ТТГ	Стимуляция ТРГ	Ответ не изменяется
Поджелудочная железа		
Инсулин	Толерантность в глюкозе	Пик глюкозы повышается, гликемия дольше остается повышенной
	Обмен глюкозы	Концентрации инсулина повышаются в большей степени
	Введение аргинина	Выброс инсулина снижен с середины до конца беременности
Надпочечники		
Кортизол	Введение АКТГ	Преувеличенные ответы кортизола и 17-гидроксипрогестерона
	Метопирон	Сниженный ответ
Минерало-кортикоиды	Введение АКТГ	Нет ответа ДОК
	Прием дексаметазона	Нет ответа ДОК

СИСТЕМА	ПОКАЗАТЕЛЬ	СХЕМА ИЗМЕНЕНИЙ
Сердечно-сосудистая	Частота сердцебиения	Постепенно увеличивается на 20%
	Артериальное давление	Постепенно снижается на 10% до 34-й недели, затем увеличивается до исходного уровня
	Ударный объем	Увеличивается до максимума к 19-й неделе, затем плато
	Сердечный выброс	Быстро повышается на 20%, затем постепенно увеличивается ещё на 10% к 28-й неделе
	Периферическое венозное сопротивление	Прогрессивно увеличивается к родам
	Периферическое сосудистое сопротивление	Прогрессивно снижается до родов
Дыхательная	Частота дыхания	Не изменяется
	Дыхательный объем	Увеличивается на 30–40%
	Экспираторный резерв	Постепенно снижается
	Жизненный объем	Не изменяется
	Минутный дыхательный объем	Повышается на 40%
Кровь	Объем	Увеличивается на 50% во втором триместре
	Гематокрит	Немного снижается
	Фибриноген	Повышается
	Электролиты	Не изменяется
Желудочно-кишечный тракт	Тонус сфинктеров	Снижается
	Время опустошения желудка	Повышается

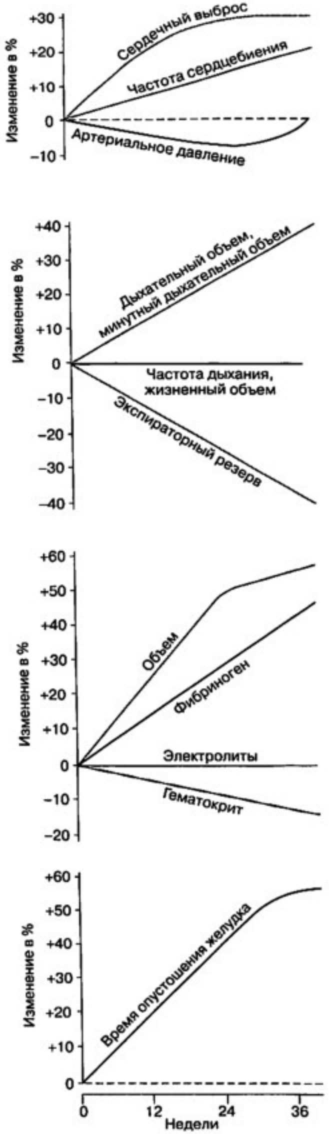


Рис. 17.2. Физиологические изменения в организме матери во время беременности *(см. продолжение на с. 287)*

СИСТЕМА	ПОКАЗАТЕЛЬ	СХЕМА ИЗМЕНЕНИЙ
Почки	Почечный кровоток	Повышается на 25–50%
	Уровень клубочковой фильтрации	Повышается на ранних стадиях развития, затем плато
Масса тела	Масса матки	Увеличивается примерно с 60–70 г до 900–1200 г
	Масса тела	Увеличивается в среднем на 11 кг



Рис. 17.2. (*продолжение*) Физиологические изменения в организме матери во время беременности

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ПЛОДА

Так как непосредственное изучение плода в физиологических условиях невозможно, большинство информации о функционировании его эндокринной системы получено опосредованно. Первые данные об эндокринологии плода были получены на основе наблюдений за младенцами с врожденными нарушениями, или при изучении удаленного эмбрионального материала, или в острых экспериментах с животными. В настоящее время наше понимание происходящих внутриутробно эндокринных процессов значительно расширилось благодаря эффективным методам клеточных культур, высокочувствительных гормональных измерений, а также возможности проведения исследований катетеризированных плодов обезьян.

Сложности изучения эндокринной системы плода еще связаны с тем, что различные гормоны имеют множество источников. Так как у плода органы-мишени, рецепторы и другие модуляторы развиваются в разное время, невозможно провести аналогию с функционированием эндокринной системы взрослого.

Для датирования событий развития плода обычно используют «фетальные недели», которые отсчитывают с момента зачатия. Таким образом, фетальный возраст на 2 недели меньше, чем возраст гестации.

Рост плода человека проходит под влиянием эндокринных и гемодинамических факторов, которые отвечают за распределение питательных веществ между матерью и зародышем. Главными метаболическими субстратами для роста плода и плаценты являются глюкоза, лактат, аминокислоты и жиры. Расщепление этих веществ регулируется различными плацентарными транспортными протеинами. Кроме того, плацентарные гормоны — такие как чПЛ, ГР, ИРФ-1 и ИРФ-2 — секретируются в материнский и фетальный кровоток и модулируют энергетический обмен и рост плода.

В жизни плода эндокринная система развивается одной из первых. Для нормального полового развития мальчиков, а также для нормального репродуктивного потенциала обоих полов принципиально важным событием является дифференцировка гонад.

Гормоны аденогипофиза плода

Уже к 8–10-й фетальной неделе определяются характерные для аденогипофиза типы клеток, и к 12-й неделе из аденогипофиза плода можно выделить все гормоны, которые продуцирует гипофиз взрослого человека. На 8–10-й неделе уже присутствуют и гипоталамические рилизинг-гормоны ТРГ, ГнРГ и соматостатин. Непосредственные циркуляторные связи между гипоталамусом и гипофизом формируются позже, капиллярная сеть становится заметной только в 16-й неделе.

Роль гипофиза плода в органогенезе различных органов-мишеней во время первого триместра беременности кажется незначительной. До 20-й недели беременности ни один из гипофизарных гормонов не секретируются в кровоток плода в больших количествах. Даже ГР не является столь необходимым. Напротив, неопределяемые концентрации ГР в этот период являются показателем нормального развития плода к рождению. Развитие половых желез и надпочечников в первом триместре беременности происходит не под влиянием гипофизарных гормонов, а под прямым влиянием чХГ.

Во время второго триместра беременности происходит значительное повышение секреции всех гипофизарных гормонов, и в то же время происходит

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

становление гипофизарной портальной системы. В это время наблюдается существенное повышение продукции ГР и повышение концентрации ТТГ в сыворотке крови плода, что сочетается с повышением захвата йода щитовидной железой плода. Продукция гонадотропинов также увеличивается, причем содержание ФСГ повышается у девочек в 2 раза больше, чем у мальчиков. Гонадотропины плода не оказывают непосредственного влияния на раннее развитие половых желез, однако необходимы для их дифференцировки и нормального формирования наружных гениталий. Во втором триместре беременности концентрации АКТГ значительно повышаются, что отражает возрастающее прямое влияние этого гормона на формирование и дифференцировку надпочечников плода. Как было показано, у плодов с анэнцефалией отмечается атрофия надпочечников после 20-й недели беременности. После 20-й недели также увеличивается фетальная продукция пролактина, однако функциональное значение этого гормона — если есть какое-либо — остается неизвестным.

В течение третьего триместра беременности происходит становление функциональных взаимодействий между гипоталамусом и гипофизом, что приводит к снижению концентраций всех гипофизарных гормонов, кроме пролактина.

Гормоны нейрогипофиза плода

Было показано, что вазопрессин и окситоцин начинают определяются в задней доле гипофиза плода к 12–18-й неделе, что совпадает по времени с развитием гипоталамических структур, отвечающих за их продукцию — супраоптического и паравентрикулярного ядер соответственно. Содержание гормонов в нейрогипофизе постепенно повышается к родам, обратной регуляции секреции гормонов не выявлено.

Во время родов содержание окситоцина в пупочной артерии выше, чем в пупочной вене. Это позволяет предположить, что нейрогипофиз плода может участвовать в инициации или поддержании родовой деятельности.

Щитовидная железа плода

Щитовидная железа развивается на фоне неопределяемых концентраций ТТГ. К 12-й неделе она уже способна концентрировать йод и синтезировать тиреоидные гормоны.

В течение второго триместра начинают увеличиваться концентрации ТТГ, ТРГ и св. T_4. К 20-й неделе содержание ТТГ достигает плато, что свидетельствует о созревании регуляторных механизмов обратной отрицательной связи. Фетальные прямой и реверсивный T_3 не определяются до третьего триместра. В течение внутриутробного развития в наибольших количествах продуцируется T_4. В третьем триместре беременности параллельно увеличению концентрации тироксина начинают определяться метаболически активный T_3 и его неактивный дериват реверсивный T_3. К рождению конверсия T_4 в T_3 становится очевидной.

Секреция тиреоидных гормонов происходит независимо от материнских гормонов, в физиологических условиях через плацентарный барьер проходят только совсем маленькие концентрации гормонов щитовидной железы. Это предотвращает развитие тиреоидных расстройств у матери из-за воздействия гормонов плода, однако не позволяет эффективно лечить врожденный гипотиреоз плода, давая матери заместительную терапию. Зобогенные препараты, такие как пропилтиоурацил, проходят через плаценту и могут привести к гипотиреозу плода и развитию зоба.

Тиреоидные гормоны плода жизненно важны для соматического роста и правильной неонатальной адаптации. Тиреоидными гормонами регулируется созревание слухового аппарата.

Околощитовидные железы плода

К концу первого триместра околощитовидные железы плода способны синтезировать паратгормон. Однако плацента активно осуществляет транспорт кальция к плоду, и в течение всей гестации у плода отмечается гиперкальциемия. Это подавляет секрецию паратгормона, было показано, что концентрации этого гормона в пупочных сосудах крайне низкие или неопределяемые. Концентрации кальцитонина в сыворотке крови плода повышены для усиленного роста кости. Витамин D, похоже, не оказывает принципиального влияния на обмен кальция плода, и концентрации витамина D у плода отражают его содержание у матери.

Кора надпочечников плода

Анатомически и функционально надпочечники плода отличаются от надпочечников взрослого человека. Кора надпочечника идентифицируется уже на 4-й неделе фетального возраста, и к 7-й неделе во внутренней зоне органа начинается стероидогенез.

Кора надпочечника постепенно увеличивается, и к 20-й неделе ее размер значительно превышает размер надпочечника после рождения. В период гестации кора надпочечника занимает примерно 0,5% от объема тела. Большую часть коры составляет уникальная фетальная зона, которая в последующем регрессирует или трансформируется в дифференцированную (взрослую) зону в течение раннего неонатального периода. В течение внутриутробного развития большинство стероидов продуцируется во внутренней фетальной зоне, которая составляет около 80% от массы надпочечника. Во время второго триместра внутренний слой фетальной зоны продолжает расти, в то время как наружный слой остается относительно недифференцированным. После 25-й недели развивается дифференцированная (взрослая) зона, которая играет принципиально важную роль в синтезе стероидов во время раннего постнатального периода.

Гонады плода

Яички как независимые структуры появляются к 6-й фетальной неделе, первичная тестикулярная дифференцировка начинается на 8-й неделе гестации с развития клеток Сертоли. За дифференцировку клеток Сертоли — место синтеза Мюллер-ингибирующей субстанции (МИС) — напрямую отвечает SRY, определяющий пол локус Y-хромосомы. МИС, один из ростовых факторов семейства трансформирующих ростовых факторов β, специфично запускает резорбцию части мюллерова тракта у мужчин и предотвращает формирование женских внутренних органов. Синтез андрогенов у плода начинается примерно с 10-й недели, после формирования клеток Лейдига, что совпадает с пиком продукции плацентарного чХГ. В лабораторных условиях было показано, что чХГ стимулирует синтез андрогенов яичками плода. Другими важными продуктами яичек плода являются ингибин и метаболит тестостерона дигидротестостерон. Дигидротестостерон отвечает за формирование наружных половых органов.

Мало известно об овариальной функции плода, однако яичники определяются уже к 7–8-й неделе внутриутробного развития. К 20-й неделе определяются предшественники стероид-продуцирующих клеток теки и активизируется митоз оогоний. Это соотносится с пиком секреции гонадотропинов гипофизом плода. Субъединицы пептидов активина и ингибина продуцируются в середине беременности у плодов мужского, но не женского пола. В противоположность плодам мужского пола, стероидогенез в яичниках не важен для формирования женского фенотипа (см. главу 14).

ЭНДОКРИННЫЙ КОНТРОЛЬ РОДОВ

В течение последних недель нормальной беременности подготавливают роды два процесса. Сокращения матки, обычно безболезненные, становятся достаточно частыми, и нижний сегмент матки и шейка матки становятся мягче и тоньше, происходит процесс сглаживания, который называют «созреванием». Хотя часто встречаются и ложные позывы, начало настоящих родов обычно хорошо заметно, развиваются регулярные сокращения каждые 2–5 минут, которые приводят к родам в течение ближайших 24 часов. Физиологические и биохимические механизмы человеческих родов описываются в огромном количестве работ, однако точно обнаружить ключевой пусковой момент так и не удается. У овец начало родов контролируется плодом. Первым определяемым событием является повышение кортизола в плазме крови плода, которое — в свою очередь, приводит к изменению плацентарной продукции стероидов, что выражается в резком снижении концентрации прогестерона. Кортизол является пусковым моментов родов у овец, но у человека глюкокортикоиды не индуцируют роды, и не отмечается заметного падения содержания прогестерона перед родами. Данные изучения приматов позволили предположить, что может иметь значение соотношение рецепторов: повышение концентрации неактивных прогестероновых рецепторов А по сравнению с активными прогестероновыми рецепторами В может приводить к снижению функциональной активности прогестерона и последующим родам. Последние клинические исследования продемонстрировали, что введение 17-альфа-гидроксипрогестерона капроата может надежно предотвратить преждевременные роды у лиц с высоким риском, однако этот препарат уже неэффективен при начавшихся родах.

Есть мнение, что в регуляции родовой деятельности может принимать участие плацентарный КРГ, выраженное повышение содержания мРНК которого отмечается в плаценте с 28-й недели гестации до родов. За 3 недели до родов к заметному повышению содержания КРГ в плазме крови присоединяется резкое снижение КРГ-связывающего протеина. Глюкокортикоиды повышают экспрессию КРГ в плаценте — таким образом, повышение

содержания плацентарного КРГ перед родами может быть результатом повышения концентрации глюкокортикоидов плода, которое наблюдается в это время. Плацентарный КРГ — через увеличение содержания АКТГ у плода — может стимулировать повышение содержания фетальных глюкокортикоидов, осуществляя петлю обратной положительной связи, которая может быть пусковым моментом родов. Дополнительные доказательства роли КРГ в инициации родов получены в исследованиях, которые показали присутствие рецепторов КРГ в миометрии и плодных оболочках, КРГ-стимулированное выделение простагландинов из децидуальной оболочки и амниона, и наконец, КРГ-индуцированное повышение эффектов окситоцина и простагландина F_2.

У человека невозможно выделить единственный инициирующий роды фактор, безусловно, этих факторов несколько. Подходя к этому вопросу с другой стороны, можно сформировать так: «какие факторы отвечают за спокойное состояние матки и почему они перестают работать?»

Половые стероиды

Прогестерон необходим для поддержания беременности на ранних сроках, и исчезновение прогестерона приводит к прекращению беременности. Прогестерон вызывает гиперполяризацию миометрия, снижая амплитуду возможных движений и предотвращая эффективные сокращения. В различных экспериментальных моделях прогестерон блокирует альфа-адренергические рецепторы, стимулирует продукцию цАМФ и ингибирует синтез рецепторов к окситоцину. Прогестерон также подавляет синтез эстрогеновых рецепторов в эпителии матки, вызывает накопление предшественников синтеза простагландинов в децидуальной и плодной оболочках и стабилизирует лизосомы, содержащие ферменты для синтеза простагландинов. Эстрогены препятствуют прогестерону во многих его эффектах, и могут играть независимую роль в сглаживании шейки матки и инициации маточных сокращений. Таким образом, важным параметром может быть соотношение «эстрогены/прогестерон». Было показано на небольших выборках пациенток, что увеличение соотношения «эстрогены/прогестерон» предшествовало родам. Таким образом, у некоторых лиц инициировать роды может снижение прогестерона или повышение эстрогенов. Причиной изменения соотношения стероидов может быть состояние плаценты или сигнал от плода, однако нет данных для подтверждения этих предположений. Было показано, что увеличение соотношения «эстрогены/прогестерон» умножает число окситоциновых рецепторов, обеспечивающих межклеточные контакты в миометрии; эти факты могут объяснить координированные, эффективные сокращения, которые характеризуют начало истинных родов, в противовес безболезненным, неэффективным предродовым сокращениям.

Окситоцин

Инфузия окситоцина обычно используется для инициации или увеличения родовой деятельности. В период родов содержание окситоцина как матери, так и плода спонтанно увеличивается, однако до родов убедительного подъема не отмечается. Данные, полученные на животных, говорят о том, что инициация родов происходит за счет повышения чувствительности матки к окситоцину, а не за счет увеличения его концентрации в плазме крови. Даже женщины с несахарным диабетом могут нормально родить без дополнительного введения окситоцина; а значит, материнский источник окситоцина не столь значим. Клинические исследования продемонстрировали, что применение ингибитора рецепторов окситоцина атосибана приводит к отсрочке родов на 24–48 часов.

Простагландины

До 14-й недели гестации интра-амниотическое или внутривенное введение простагландина $F_{2\alpha}$ эффективно приводит к прерыванию беременности. В третьем триместре беременности интравагинальное введение простагландина E_2 у большинства женщин вызывает родовую деятельность. В амнионе и хорионе содержатся высокие концентрации арахидоновой кислоты, а децидуальная оболочка содержит активную простагландиновую синтетазу. После начала родовой деятельности простагландины необходимы для ее поддержания. При некоторых обстоятельствах простагландины участвуют и в инициации родовой деятельности — например, при амниотите или когда плодные оболочки «вскрыты» врачом. Принято считать, что простагландины являются «конечным общим путем» родов.

Ингибиторы простагландиновой синтетазы могут подавить преждевременные роды, однако их клиническое применение ограничено побочными эффектами — происходит закрытие артериального протока, что приводит к дыхательной гипертензии у плода.

Катехоламины

Катехоламины с α_2-адренергической активностью вызывают сокращения матки, в то время как β_2-адренергетики подавляют роды. Прогестерон увеличивает соотношение бета-рецепторов по отношению к альфа-рецепторам в миометрии, что способствует продолжению гестации. Нет доказательств, что изменения концентрации катехоламинов или их рецепторов запускают процесс родов, однако эти изменения скорее всего помогают в процессе родов после их начала. Бета-андренергический препарат ритодрин использовался для лечения преждевременных родов. Альфа-адренергические препараты из-за побочных сердечно-сосудистых эффектов не используются для индукции родов.

Оксид азота

Оксид азота является релаксантом гладких мышц матки, и тонус матки зависит от концентраций оксида азота. Некоторые лабораторные исследования позволили предположить, что перед родами в матке снижается продукция оксида азота, возможно, когда-нибудь ингибиторы оксида азота будут использоваться для инициации или увеличения родовой деятельности.

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА

Удаление любого активного эндокринного органа вызывает компенсаторные изменения в других органах и системах. Рождение ребенка и плаценты приводит как к быстрой, так и продолжительной регулируемой потере гормонов беременности. После чрезвычайно быстрого исчезновения фетоплацентарных гормонов их действие на материнский организм ограничивается периодом полужизни в сыворотке крови.

Физиологические и анатомические изменения

Некоторые из физиологических и анатомических изменений, которые происходят после родов, являются гормоно-зависимыми, в то время как другие сами ведут к гормональным изменениям. Например, большинство обратных изменений сердечно-сосудистой системы происходит в ответ на нормальную потерю крови во время родов и потери низко-резистентного плацентарного шунта. На третий день после родов объем крови уменьшается примерно до 84% от дородового значения. Эти изменения сердечно-сосудистой системы влияют на функцию печени и почек, что изменяет клиренс гормонов беременности.

Изменения репродуктивного тракта

Матка после родов прогрессивно инволюционирует со скоростью примерно 500 г/нед. и продолжает пальпироваться в брюшной полости в течение 2 недель после родов, а затем занимает свое место в малом тазу. Через 6 недель после родов матка достигает размера и веса (60–70 г) до беременности. Регрессия гипертрофии миометрия происходит в основном за счет уменьшения размера отдельных мышечных волокон, а не за счет уменьшения их числа. В течение этого периода маточные выделения тоже изменяются, сначала это смесь свежей крови и обрывков децидуальной оболочки, затем серозный транссудат, прекращаются выделения через 3–6 недель.

Эндометрий, который отторгается во время родов, быстро регенерирует; к 7-му дню эпителиальная поверхность восстанавливается на всем протяжении, кроме места прикрепления плаценты. В течение второй недели после родов в эндометрии проходят нормальные пролиферативные изменения, кроме характерных гиалинизированных децидуальных областей. В исследованиях с ежедневной биопсией эндометрия было показано, что самым ранним сроком возникновения секреторных изменений эндометрия является 44-й день после родов. Эти быстрые регенеративные изменения не распространяются на область прикрепления плаценты, которое требует гораздо более длительного периода для восстановления. Это является патогномоничным гистологическим свидетельством автономности плаценты.

Шейка и влагалище также быстро восстанавливаются после изменений, происшедших во время беременности и родов. Тонус шейки матки восстанавливается в течение первой недели; через 6 недель обычно наблюдается полное выздоровление после травм, полученных в родах. Гистологически инволютивные процессы могут продолжаться в течение 6 недель после родов, что проявляется стромальным отеком, лейкоцитарной инфильтрацией и гиперплазией желез. Сходным образом влагалище растягивается и теряет мышечный тонус в течение родов, и становится опять плотным и складчатым в течение 3 недель. Тем не менее у кормящих женщин слизистая влагалища может оставаться атрофичной

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

в течение нескольких месяцев, что может стать причиной диспареунии и недержания мочи.

Эндокринные изменения

А. Стероиды

После изгнания плаценты содержание стероидных гормонов резко снижается в период времени от несколько минут до нескольких часов — в зависимости от периода полужизни гормона. Содержание прогестерона в плазме крови снижается до уровня лютеиновой фазы в течение 24 часов, однако для достижения уровня фолликулиновой фазы требуется несколько суток. Удаление желтого тела приводит к снижению содержания прогестерона до фолликулярного уровня в течение 24 часов. Эстрадиол достигает уровня фолликулиновой фазы в течение 1–3 дней после родов.

Б. Гормоны гипофиза

Гипофиз, который в течение беременности увеличивается за счет лактотрофов, не уменьшается в размерах до тех пор, пока не прекратится лактация. Секреция ЛГ и ФСГ продолжает оставаться подавленной в течение нескольких недель после родов, в ответ на болюсное введение ГнРГ отмечаются субнормальные концентрации гонадотропинов. В течение последующих недель чувствительность к влиянию ГнРГ постепенно восстанавливается до нормы, и у большинства женщин к 3–4-й неделе концентрации ЛГ и ФСГ достигают значений фолликулиновой фазы.

В. Пролактин

Концентрации пролактина, которые прогрессивно растут во время беременности, резко снижаются во время родов и затем концентрации гормона зависят от того, кормит ли женщина ребенка грудью. Перед родами отмечаются максимальные концентрации ПРЛ, которые резко падают в течение 7–14 дней у нелактирующих женщин.

У некормящих матерей восстановление менструального цикла и овуляции обычно происходит в течение 3 месяцев, первая овуляция может произойти через 9–10 недель после родов. У лактирующих женщин повышенные концентрации ПРЛ ведут к ановуляции. Считается, что выбросы ПРЛ воздействуют на гипоталамус и препятствуют секреции ГнРГ. Введение экзогенного ГнРГ в этот период индуцирует нормальный гипофизарный ответ, и даже во время лактации могут быть спонтанные овуляции. У лактирующей женщины первая овуляция происходит в среднем через 17 недель. Число нелактирующих женщин, у которых восстановился менструальный цикл, неуклонно растет к 12-й неделе, и к этому времени у 70% женщин имеются регулярные менструации. Для лактирующих женщин восстановление менструального цикла происходит гораздо медленнее, и у этих женщин менструальный цикл восстанавливается в 70% случаев только к 36-й неделе.

Лактация

Во время беременности активно развиваются альвеолярные дольки молочной железы. Этот процесс маммогенеза требует участия эстрогенов, прогестерона, ПРЛ, ГР и глюкокортикоидов. Возможно, играет определенную роль и чПЛ, но его участие не является принципиально важным. Лактацию обеспечивают ПРЛ, инсулин и стероиды надпочечников, происходит дальнейшее увеличение долек, в которых синтезируются основные составные части молока — лактоза и казеин. Лактация начинается тогда, когда содержание неконъюгированных эстрогенов снижается до прегравидарного уровня, это происходит через 36–48 часов после родов. Данные клинических наблюдений за пациентками с гипофизарным нанизмом и гипотиреозом говорят о том, что для лактации ГР и тиреоидные гормоны не требуются.

Для продукции молока необходим ПРЛ. Для его воздействия необходима индукция синтеза большого количества рецепторов к ПРЛ, и скорее всего, это ауторегулируется самим ПРЛ. В экспериментах с клеточной культурой было показано, что ПРЛ вызывает увеличение числа своих рецепторов, а бромкриптин, ингибитор выброса ПРЛ, снижает содержание как ПРЛ, так и его рецепторов. В отсутствие ПРЛ лактация не происходит. Однако в третьем триместре беременности даже при высоких концентрациях ПРЛ лактация не начинается, так как высокие концентрации эстрогенов блокируют эффекты ПРЛ.

Для секреции молока необходимы дополнительные стимулы от сосков. Для продолжения секреции молока обязательно должны быть активированы нейронные пути. Выделение молока происходит в ответ на выброс окситоцина, который индуцирует сокращение гладко-мышечных элементов протоков молочной железы. Выброс окситоцина происходит под воздействием визуальных, психологических, или физических стимулов, которые возникают при подготовке матери к кормлению, в то время как выброс ПРЛ связан только с рефлекторным раздражением соска.

ЭНДОКРИННЫЕ НАРУШЕНИЯ И ГИПОФИЗАРНЫЕ РАССТРОЙСТВА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

У женщин репродуктивного возраста не так редко встречаются микроаденомы гипофиза (см. также главу 5). В большинстве случаев опухоли являются гормонально неактивными и бессимптомными. Если и есть симптомы при микроаденомах гипофиза, наиболее часто встречается аменорея, сопровождающаяся галактореей. В недавнем прошлом восстановление фертильности у таких пациенток было проблемой, однако в настоящее время удается достичь овуляции и зачатия при помощи кломифена цитрата, рекомбинантных гонадотропинов и чХГ или бромкриптина. У каждой пациентки перед индукцией овуляции необходимо определять концентрацию ПРЛ. При умеренном повышении содержания ПРЛ необходимо определение содержания ИРФ-1, так как гиперпролактинемия может встречаться у 25% пациентов с ГР-продуцирующими опухолями гипофиза. Если содержание ИРФ-1 повышено — необходимо оценить состояние турецкого седла при помощи МРТ. Опухоли гипофиза визуализируются у 10% женщин со вторичной аменореей и у 20–50% женщин с аменореей и галактореей.

Влияние беременности на опухоль гипофиза зависит от размера опухоли. Среди 216 женщин с микроаденомами (< 10 мм в диаметре) менее чем в 1% случаев отмечалось прогрессирующее изменение полей зрения, в 5% случаев развились головные боли, и ни в одном случае не отмечалось серьезных неврологических последствий. Среди 60 пациентов с макроаденомами анормальные изменения полей зрения или другие неврологические симптомы развились в 20% случаев, причем чаще это отмечалось в первой половине беременности. Большинство случаев потребовало лечения. Пациентки с верифицированными ПРЛ-секретирующими опухолями находятся под клиническим наблюдением во время беременности. Обычное для гестации повышение концентрации ПРЛ перекрывает увеличение концентрации гормона, связанное с опухолью гипофиза; во время беременности проведение радиологических исследований нежелательно.

Зрительные нарушения обычно описываются как «неуклюжесть» и объективно связаны с изменением полей зрения. Наиболее частым признаком является битемпоральная гемианопсия, однако в тяжелых случаях нарушения могут прогрессировать до концентрического сужения полей зрения и увеличения размеров слепого пятна. Эти изменения в большинстве случаев восстанавливаются после родов, поэтому агрессивная терапия опухолей гипофиза во время беременности обычно не проводится, за исключением случаев прогрессирующей потери зрения.

Тактика ведения пациенток

Тактика наблюдения беременных женщин с небольшими аденомами гипофиза включает консультацию офтальмолога на ранних сроках беременности для оценки полей зрения и повторные осмотры 1 раз в 2 месяца в течение всей беременности.

Если зрительные нарушения минимальные, беременность доводят до естественных родов. Если нарушения прогрессируют, а плод достаточно зрелый — рекомендуют стимуляцию родовой деятельности. Если нарушения выраженные и тяжелые, а плод еще не жизнеспособный, выбирают между трансфеноидальной аденомэктомией и медикаментозным лечением бромкриптином. Хотя бромкриптин подавляет продукцию ПРЛ в гипофизе как матери, так и плода, он не влияет на децидуальную продукцию ПРЛ. Бромкриптин не обладает тератогенным эффектом, побочных эффектов влияния на плод описано не было. В большинстве случаев, пожалуй, это более предпочтительно, чем нейрохирургическое вмешательство. Новый, селективный агонист D_2-рецепторов каберголин показал прекрасные результаты в отношении нормализации содержания ПРЛ и уменьшения размера опухоли при минимальной частоте побочных эффектов. Данные о беременностях, во время которых использовался каберголин, не содержат упоминаний об отрицательном влиянии на плод, однако таких сведений гораздо меньше по сравнению с данными об использовании бромкриптина. Так как безопасность бромкриптина имеет больше подтверждений, предпочтительнее использовать его во время беременности.

Мнения по поводу лечения ПРЛ-секретирующих опухолей у женщин, планирующих беременность, неоднозначны. Нейрохирургическое транссфеноидальное удаление опухоли опытным хирургом позволяет снизить концентрации ПРЛ и достичь восстановления овуляции у 60–80% женщин с микроаденомами и у 30–50% женщин с макроаденомами. Частота рецидивов составляет не менее

10–16%, и в дальнейшем может увеличиваться. Бромкриптин обычно хорошо переносится, и его применение позволяет добиться нормального менструального цикла и снижения концентраций ПРЛ у 40–80% пациенток. Прием бромкриптина может также вызвать заметное уменьшение размеров опухоли, однако после прекращения лечения опухоль обычно восстанавливает свои размеры. В случаях опухолей больших размеров возможно применение комбинированного лечения. Облучение с применением высоко-сфокусированных полей («гамма-нож») применяется в тех случаях, когда другие методы неэффективны, особенно если это опухоли больших размеров, которые проникают в кавернозные синусы, или опухоли, продуцирующие как ГР, так и ПРЛ.

Лимфоцитарный гипофизит является загадочным аутоиммунным воспалением гипофиза, которое обычно возникает у женщин в конце беременности или в течение послеродового периода. По клиническим признакам это состояние очень сложно отличить от большой ПРЛ-секретирующей опухоли гипофиза. В некоторых случаях возможно применение консервативной терапии кортикостероидами, в последующем необходимо наблюдение для предотвращения гипофизарной недостаточности.

Прогноз и дальнейшее наблюдение

Опухоли гипофиза не ассоциируются с увеличением риска акушерских осложнений или патологии плода. У женщин с опухолями гипофиза, требующими лечения во время беременности, чаще бывают преждевременные роды, хотя вероятнее всего роды не спонтанные, а являются результатом агрессивной лечебной тактики.

В послеродовом периоде отмечается быстрая регрессия даже выраженных симптомов, и только в менее чем 4% случаев нелеченных опухолей развиваются непреходящие осложнения. В некоторых случаях во время беременности состояние опухоли улучшается, и после родов отмечаются нормальные или более низкие, чем до беременности, концентрации ПРЛ. Тактика ведения включает визуализацию опухоли и определение содержания ПРЛ через 4–6 недель после родов. Противопоказаний для кормления нет.

Синдром Шиена

Послеродовый некроз гипофиза, или синдром Шиена, является следствием акушерского кровотечения, ведущего к тяжелому сосудистому коллапсу. Теоретически, выраженная гипотензия приводит к ишемии увеличенного гипофиза. Нейрогипофиз обычно не поврежден, и первым характерным симптомом является отсутствие молока вследствие дефицита ПРЛ. Характерным признаком также является потеря лобкового и подмышечного оволосения. Развиваются симптомы гипокортицизма и гипотиреоза. Степень повреждения может быть различной, и в некоторых случаях возможно спонтанное восстановление нормальной фертильности.

БЕРЕМЕННОСТЬ И РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рак молочной железы осложняет 1 из 1600–5000 беременностей. Только в каждом 6-м случае рак молочной железы развивается у женщин репродуктивного возраста, однако из них каждый 7-й случай диагностируется во время беременности или в раннем послеродовом периоде. Беременность и рак молочной железы долгое время рассматривали как зловещее сочетание, так как только 1 из 20 молодых женщин, имеющих в анамнезе рак молочной железы, в дальнейшем беременеют. В настоящее время считается, однако, что беременность сама по себе оказывает незначительное влияние на рост рака молочной железы, хотя создает проблемы для его диагностики и лечения.

Влияние беременности на рак молочной железы

Беременность не является этиологическим фактором рака молочной железы. Имеются веские доказательства того, что беременность в молодом возрасте, а также многочисленные беременности в действительности снижают риск развития рака молочной железы. Более того, современная концепция о росте опухоли молочной железы предполагает, что опухоль становится клинически очевидной через 8–10 лет после ее возникновения. Таким образом, опухоль не может возникнуть и быть обнаруженной в течение одной и той же беременности. С точки зрения повышения железистой пролиферации, усиления кровообращения и значительного увеличения лимфотока в молочной железе, которые наблюдаются во время беременности, возможно, что беременность может ускорить рост до этого бессимптомной опухоли, однако это не доказано.

Пожалуй, наиболее значимое влияние, которое оказывает беременность на рак молочной железы, это отсрочка в постановке диагноза и начале

терапии. По данным некоторых исследований, интервал между первыми симптомами заболевания и началом лечения составляет на 6–7 месяцев больше у беременных в момент диагностики женщин по сравнению с небеременными. Опухоли больших размеров могут быть приняты за галактоцеле, а воспалительная карцинома в послеродовом периоде может быть расценена как мастит.

В момент диагностики рака молочной железы, ассоциированного с беременностью, в 60% случаев уже имеются метастазы в регионарные лимфоузлы, и еще в 20% случаев имеются отдаленные метастазы. Тем не менее постепенно выживаемость этих пациенток становится сравнимой с показателями, которые наблюдаются у небеременных пациенток. Прекращение беременности, будь то аборт или преждевременные роды, не оказывает влияния на материнскую выживаемость.

Беременность после лечения по поводу рака молочной железы

Беременность, наступившая после лечения рака молочной железы, не оказывает дополнительного влияния на выживаемость матери. Более того, среди женщин с раком молочной железы I и II стадии показатели 5-летней выживаемости были лучше у забеременевших после лечения рака, чем у небеременных.

Женщинам, которые перенесли рак молочной железы, часто рекомендуют избегать беременности в течение 5 лет. Так как большинство фертильных женщин находятся в возрасте 30–35 лет, такая рекомендация практически исключает беременность. Так как беременность не влияет на частоту рецидивов, мотивами для таких рекомендаций могут быть попытка избежать проблем, если лечение рецидива осложнит беременность, или попытка избежать риска сиротства. Если у пары есть сильное желание иметь ребенка, то можно беременеть и раньше, чем через 5 лет после лечения опухоли, особенно если первичная опухоль была маленьких размеров и без широкого распространения.

Эстрогеновые рецепторы и рак молочной железы

В прошлом проводили определение в ткани рака молочной железы мембранных эстрогеновых и прогестероновых рецепторов как предикторов ответа опухоли на гормональную терапию. Также есть данные о том, что позитивные в отношении эстрогеновых рецепторов опухоли имеют более низкий риск ранних рецидивов. Тем не менее у беременных пациенток высокие концентрации прогестерона подавляют синтез эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, и в условиях высоких концентраций обоих гормонов значительно преобладают ядерные формы этих рецепторов. Таким образом, опухоли молочной железы, возникшие во время беременности, с точки зрения наличия мембранных рецепторов являются рецептор-негативными. Проведение иммуногистохимических исследований, которые позволяют идентифицировать и ядерные рецепторы, дает более широкие возможности для диагностики.

Лечение рака молочной железы во время беременности

Как только установлен диагноз, пациентка без промедления должна подвергнуться хирургическому лечению. Принимая во внимание частое поражение лимфоузлов, должна выполняться модифицированная радикальная мастэктомия, которая позволяет адекватно оценить состояние всех регионарных лимфоузлов. Лучше избегать обычной мастэктомии с последующим облучением подмышечной области. Прерывание беременности по медицинским показаниям обычно не показано. Если на основе изучения послеоперационного материала имеются строгие показания для дополнительной химиотерапии, необходимо принять решение: прерывание беременности, или стимуляция преждевременных родов, или отсроченная химиотерапия в третьем триместре беременности. Так как отсрочка в лечении является наиболее принципиальным известным фактором ухудшения прогноза рака молочной железы во время беременности, роды должны быть стимулированы в наиболее ранние сроки, возможные для хорошей выживаемости плода — в 32–34 недели. Многие цитотоксические препараты, используемые для химиотерапии рака молочной железы, противопоказаны во время беременности. На определенные области можно проводить облучения, однако доза может оказать отрицательное влияние на плод.

ПОВЫШЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Повышение артериального давления, ассоциированное с беременностью, обычно подразделяется на хроническое, возникающее если гипертензия предшествовала беременности или

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

зарегистрирована до 20-й недели, или гестационное, возникающее после 20-й недели гестации. Если гестационная артериальная гипертензия сопровождается протеинурией и генерализованными отеками, это состояние преэклампсии. Когда этот синдром сопровождают судороги, это состояние называется эклампсией. Частота встречаемости преэклампсии около 7%. К группам повышенного риска преэклампсии относятся первородящие, женщины младше 18 или старше 35 лет, женщины с многоплодными беременностями, сахарным диабетом, многоводием, ожирением или артериальной гипертензией до беременности. Примерно у половины женщин с повышением артериального давления до беременности развивается усиление гипертензии в третьем триместре.

Течение гипертензии во время беременности

Во втором триместре диастолическое давление снижается на 10–16 мм рт. ст. во время как нормальной, так и осложненной гипертензией беременности. Если впервые обследовать пациентку с артериальной гипертензией в этот период беременности, повышение артериального давления в третьем триместре можно ошибочно расценить как преэклампсию. Клинически, преэклампсия обычно возникает после 32-й недели или непосредственно перед родами. В тяжелых случаях, особенно осложненных эссенциальной гипертензией, острый подъем артериального давления может произойти уже на 26-й неделе беременности. Если повышение артериального давления зафиксировано в первом или втором триместре беременности, это может быть признаком гестационной трофобластической болезни или скрытого системного заболевания матери, такого как острый молниеносно развившийся волчаночный нефрит. В некоторых случаях повышение артериального давления отмечается в течение 24 часов после родов.

Во время нормальной беременности концентрации всех веществ, участвующих в работе ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, существенно повышены. Во время беременности, осложненной хронической гипертензией или преэклампсией, концентрации этих веществ несколько снижены по сравнению с нормальными концентрациями вне беременности, что говорит в пользу сохранной обратной регуляции. Характерной особенностью женщин с преэклампсией является повышение чувствительности к вазопрессорным агентам. Во время беременности, осложненной преэклампсией, статистически значимое повышение ответа артериол на введение ангиотензина отмечается уже на 18–22-й неделе гестации — задолго до того, как начинают фиксировать повышение артериального давления. Причины повышения чувствительности к ангиотензину неизвестны. Возможно, многие патофизиологические особенности преэклампсии можно объяснить дислипидемией, оксидативным стрессом и эндотелиально-клеточной дисфункцией.

Лечение хронической гипертензии

Женщины с хронической гипертензией во время беременности требуют специального лечения. Пожалуй, рекомендации доктора Робертса являются наилучшими:

Диастолическое давление менее 100 мм рт. ст. не нуждается в лечении. Тем не менее если женщина получала до беременности антигипертензивную терапию, и впервые обследована во время беременности, это лечение лучше продолжить. Если она получает пропранолол, предпочтительнее переключить ее на терапию более специфичным β_1-антагонистом — таким как метопролол или атенолол. Если пациентка получает редкий вид лечения ганглиоблокаторами, то ей нужно прописать другой вид лечения. Лечение тиазидовыми диуретиками лучше не начинать во время беременности, так как эти препараты вызывают транзиторное снижение объема крови и плацентарной перфузии; однако если женщина уже получала это лечение, его можно продолжить. Применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента может вызывать побочные фетальные и неонатальные эффекты, включая смерть.

Диастолическое давление выше 100 мм рт. ст., зафиксированное во время беременности, является показанием для антигипертензивной терапии. Начинать лечение лучше с метилдопы 250 мг внутрь перед сном. При необходимости доза может быть увеличена до 1 г дважды в день. Если нежелательная сонливость продолжается более 2–3 дней, дозу можно уменьшить, и к лечению можно добавить гидралазин, начальная доза 10 мг 2 раза в день внутрь, постепенно увеличивая до 100 мг 2 раза в день. Если гидралазин плохо переносится, вместо него можно к лечению метилдопой добавить празозин.

На любом сроке беременности возрастающая гипертензия требует постельного режима и, при необходимости, внутривенного введения гидралазина. Если артериальное давление не может быть быстро снижено до 110 мм рт. ст., необходимо поставить

вопрос о досрочном родоразрешении в любом сроке беременности.

Симптомы и признаки преэклампсии и эклампсии

Симптомами преэклампсии являются постоянное повышение артериального давления систолического более 140 мм рт. ст. или диастолического более 90 мм рт. ст., и протеинурия более 300 мг в сутки. Клинические проявления включают головные боли, нарушения зрения, боль в эпигастрии. Эклампсия может возникнуть даже при небольшом повышении артериального давления и ассоциируется с высокой материнской смертностью — до 10%. Причинами смерти наиболее часто являются кровоизлияния в головной мозг, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, острый отек легких или печеночная недостаточность. Частота перинатальной смертности также является высокой — до 30%, а риск перинатальной смертности от гипоксии даже выше.

Лечение преэклампсии

Основным видом лечения преэклампсии являются роды. Если умеренное повышение артериального давления, ассоциированного с протеинурией, впервые возникает на 32–36-й неделе беременности, для увеличения диуреза и контроля над прогрессом заболевания может быть достаточно строгого постельного режима, предпочтительно с положением тела на левом боку. Таким образом можно выиграть время для развития плода. Если начинаются роды или показана индукция родовой деятельности, для профилактики судорог применяют внутривенное введение сульфата магния, которое продолжают в течение 24 часов после родов. Умеренное повышение артериального давления можно не лечить, однако повышение диастолического давления более 110 мм рт. ст. нуждается в коррекции из-за высокого риска внутричерепного кровоизлияния. Препаратом выбора является гидралазин, который вводят внутривенно в дозе 5 мг с 15–20 минутным перерывом, пока диастолическое давление не стабилизируется на уровне примерно 100 мм рт. ст. При неэффективности гидралазина можно использовать лабеталол или нифедипин, однако обычно эти препараты редко требуются. Последние исследования с использованием малых доз аспирина, кальция и антиоксидатных витаминов продемонстрировали их крайне низкую или нулевую эффективность в профилактике развития преэклампсии.

Прогноз

Как преэклампсия, так и транзиторная гипертензия (гипертензия в позднем гестационном периоде без протеинурии) ассоциируются с повышенным риском развития хронической гипертензии в оставшуюся часть жизни.

ГИПЕРТИРЕОЗ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Беременность имитирует гипертиреоз. Отмечаются увеличение щитовидной железы, повышение сердечного выброса и периферическая вазодилатация. За счет повышения концентраций ТСГ, концентрации общего тироксина находятся в пределах значений, характерных для гипертиреоза. Содержание свободного тироксина, индекс свободного тироксина и концентрации ТТГ остаются, тем не менее, в пределах нормальных значений (см. главу 18)[1]. Истинный гипертиреоз[2] осложняет 1–2 из 1000 беременностей. Наиболее частой причиной гипертиреоза во время беременности является болезнь Грейвса. Гипертиреоз ассоциируется с повышенным риском преждевременных родов (11–25%) и может умеренно повышать риск выкидышей ранних сроков. При болезни Грейвса тиреоид-стимулирующий глобулин, 7S-иммуногамма-глобулин, проникает через плаценту и может вызвать зоб у плода и развитие транзиторного неонатального гипертиреоза.

Тактика ведения матери

Лечение гипертиреоза матери осложняет течение беременности. Радиоактивная терапия строго противопоказана. Лечение йодом может приводить к огромному зобу у плода и противопоказано кроме случаев, когда йодтерапия необходима перед проведением хирургического лечения для профилактики тиреотоксического криза. Все тиреостатические препараты проникают через плаценту и поэтому могут привести к гипотиреозу плода, зобу или кретинизму у новорожденного. Тем не менее применение

[1] По мнению Европейской тиреодологической ассоциации (2009), уровень ТТГ у здоровой беременной в I триместре беременности следует рассматривать как нормальный при верхней границе нормы 2,5 мЕд/мл. — *Прим. переводчика.*

[2] Под этим термином автор имеет в виду тиреотоксикоз, отличающийся по своей природе от гестационного гипертиреоза (в русской и англоязычной литературе эти термины не синонимы). — *Прим. переводчика.*

пропицилтиоурацила в дозах 300 мг в сутки или меньше является достаточно безопасным, хотя даже при маленьких дозах у 10% новорожденных отмечаются значимое увеличение щитовидной железы. Для улучшения деятельности материнской сердечно-сосудистой системы раньше использовали пропранолол, однако он может вызвать брадикардию у плода, задержку роста, преждевременные роды и неонатальную дыхательную депрессию. Для профилактики преждевременных родов эффективным и безопасным является хирургическое лечение, особенно во втором триместре беременности — резекция щитовидной железы или экстрафасциальная тиреоидэктомия[1].

А. Пропицилтиоурацил

Правильной тактикой лечения является назначение пропицилтиоурацила в дозах, достаточно высоких для снижения содержания свободного T_4 до слегка превышенных значений, и затем постепенное снижение дозы. Дополнительный прием тироксина на фоне лечения пропицилтиоурацилом с целью профилактики гипотиреоза у плода является неэффективным и только приводит к бóльшим дозам пропицилтиоурацила. Если требуется прием более высоких доз пропицилтиоурацила, чем 300 мг/сут, лучше отдать предпочтение хирургическому лечению.

Б. Пропранолол

Пропранолол можно использовать в течение небольшого времени для снижения сердечно-сосудистых симптомов до тех пор, пока не будет скомпенсирован гипертиреоз.

Тактика ведения новорожденного

Новорожденные должны быть тщательно обследованы. Если у младенца, мать которого принимала пропицилтиоурацил, есть какие-либо признаки гипотиреоза, это является показанием для терапии тиреоидными гормонами. Неонатальная болезнь Грейвса, которая может возникнуть в течение 2 недель после родов, требует интенсивной терапии (см. главу 18).

[1] Хотя этот метод лечения требуется крайне редко. — *Прим. переводчика.*

ГИПОТИРЕОЗ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Гипотиреоз во время беременности встречается нечасто, так как в большинстве случаев при некомпенсированном гипотиреозе не отмечается овуляции[2]. В клинической практике, если женщина получала тиреоидные гормоны в момент зачатия, ей рекомендуют продолжать прием той же или повышенной дозы препаратов в течение беременности, независимо от того, верит или нет акушер в необходимость проведения подобного лечения. Физиологические дозы тиреоидных гормонов являются безвредными, в то время как материнский гипотиреоз представляет угрозу для плода. У женщин с персональной или семейной историей заболеваний щитовидной железы необходимо определять концентрацию ТТГ перед предполагаемым зачатием. Строгих корреляций между гипотиреозом матери и плода нет, и поэтому часто у матерей с гипотиреозом рождаются эутиреоидные дети. Наиболее сильные корреляции между тиреоидным статусом матери и плода отмечаются в регионах с эндемическим зобом вследствие йодной недостаточности. В этих регионах лучшей профилактикой кретинизма у новорожденных является дополнительный прием препаратов йода матерью.

[2] Внедрение определения ТТГ у беременных опровергло эту точку зрения. — *Прим. переводчика.*

ЛИТЕРАТУРА

Общие

Burrow GN, Duffy TP (editors): Medical Complications During Pregnancy, 6th ed. Saunders, 2004.

Haig D: Evolutionary conflicts in pregnancy and calcium metabolism—a review. Placenta 2004;25(suppl A):S10. [PMID: 15033301]

Mesiano S, Jaffe RB: The endocrinology of human pregnancy and fetal-placental neuroendocrine development. In: Strauss JF, Barbieri RL (editors): Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology, 5th ed. Saunders, 2004.

Red-Horse K et al: Trophoblast differentiation during embryo implantation and formation of the maternal-fetal interface. J Clin Invest 2004;114:744. [PMID: 15372095]

Хорионические белки и тесты во время беременности

Baliff JP, Mooney RA: New developments in prenatal screening for Down syndrome. Am J Clin Pathol 2003;120(suppl):S14. [PMID: 15298140]

Cameo P et al: Chorionic gonadotropin and uterine dialogue in the primate. Reprod Biol Endocrinol 2004;2:50. [PMID: 15236652]

Wilcox AJ, Baird DD, Weinberg CR: Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy. N Engl J Med 1999;340:1796. [PMID: 10362823]

Овариальные белки

Luisi S et al: Inhibins in female and male reproductive physiology: role in gametogenesis, conception, implantation and early pregnancy. Hum Reprod Update 2005;11:123. [PMID: 15618291]

Sherwood OD: Relaxin's physiological roles and other diverse actions. Endocr Rev 2004;25:205. [PMID: 15082520]

Стероидные гормоны

Hewitt SC, Korach KS: Oestrogen receptor knockout mice: roles for oestrogen receptors alpha and beta in reproductive tissues. Reproduction 2003;125:143.[PMID: 12578528]

Kallen CB: Steroid hormone synthesis in pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 2004;31:795. [PMID: 15550336]

Miller WL: Androgen biosynthesis from cholesterol to DHEA. Mol Cell Endocrinol 2002;198:7. [PMID: 12573809]

Эндокринология плода

MacLaughlin DT, Donahoe PK: Sex determination and differentiation. N Engl J Med 2004;350:367. [PMID: 14736929]

Jaffe RB et al: The regulation and role of fetal adrenal development in human pregnancy. Endocr Res 1998;24:919. [PMID: 9888597]

Redmond GP: Thyroid dysfunction and women's reproductive health. Thyroid 2004;14(suppl 1):S5. [PMID: 15142372]

Роды

Caritis S. Adverse effects of tocolytic therapy. BJOG 2005;112(suppl 1):74. [PMID: 15715600]

Haluska GJ et al: Progesterone receptor localization and isoforms in myometrium, decidua, and fetal membranes from rhesus macaques: evidence for functional progesterone withdrawal at parturition. J Soc Gynecol Investig 2002;9:125. [PMID: 12009386]

Meis PJ, Aleman A: Progesterone treatment to prevent preterm birth. Drugs 2004;64:2463. [PMID: 15482003]

Weiss G: The role of the time of labor is complex and involves interactions of the mother, the fetus and the placenta, plus membranes. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:4421. [PMID: 11134087]

Послеродовый период и лактация

Buhimschi CS: Endocrinology of lactation. Obstet Gynecol Clin North Am 2004;31:963. [PMID: 15550345]

Опухоли гипофиза

Foyouzi N, Frisbaek Y, Norwitz ER: Pituitary gland and pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 2004;31:873. [PMID: 15550340]

Molitch ME: Medical management of prolactin-secreting pituitary adenomas. Pituitary 2002;5:55. [PMID: 12675502]

Рак молочной железы и беременность

Jacobs IA, Chang CK, Salti GI: Coexistence of pregnancy and cancer. Am Surg 2004;70:1025. [PMID: 1558652]

Повышение артериального давления во время беременности

Raijmakers MT, Dechend R, Poston L: Oxidative stress and preeclampsia: rationale for antioxidant clinical trials. Hypertension 2004;44:374. PMID: 15326082

Roberts JM: Pregnancy-related hypertension. In: Creasy RK, Resnick R (editors): Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice, 5th ed. Saunders, 2005.

Sibai BM, Dekker G, Kupferminc M: Pre-eclampsia. Lancet 2005;365:785. [PMID: 15733721]

Заболевания щитовидной железы во время беременности

Foulk RA et al: Does human chorionic gonadotropin have human thyrotropic activity in vivo? Gynecol Endocrinol 1997;11:195. [PMID: 9209900]

Ohara N, Tsujino T, Maruo T: The role of thyroid hormone in trophoblast function, early pregnancy maintenance, and fetal neurodevelopment. J Obstet Gynaecol Can 2004;26:982. [PMID: 15560861]

Toft A: Increased levothyroxine requirements in pregnancy—why, when, and how much? New Engl J Med 2004;351:292. [PMID: 15254288]

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

Щитовидная железа 18

Дэвид С. Купер (David S. Cooper), Фрэнсис С. Гринспан (Francis S. Greenspan), Пол У. Ладенсон (Paul W. Ladenson)

Сокращения

ГенРТГ	генерализованная резистентность к тиреоидным гормонам
ГипРТГ	гипофизарная резистентность к тиреоидным гормонам
ГнРГ	гонадотропин-рилизинг гормон
ДИТ	дийодтирозин
ИМА	иммунометрический метод
ИСТ	индекс свободного тироксина
ИФ$_3$	инозитол-1,4,5-трифосфат
ИФА	твердофазный иммуноферментный анализ
КТ	компьютерная томография
КЭА	карциноэмбриональный антиген
ЛГ	лютеинизирующий гормон
ЛПНП	липопротеины низкой плотности
МИТ	монойодтирозин
МРТ	магнитно-резонансная томография
МРЩЖ	медуллярный рак щитовидной железы
НЙС	натрий-йодидный (Na-I$^-$) симпортер
ОСТГ	отношение связывания тиреоидных гормонов
ПРГК	пептид, родственный гену кальцитонина
ПРЙ	поглощение радиоактивного йода
ПТУ	пропилтиоурацил
ПЭТ	позитронно-эмиссионная томография
РИА	радиоиммунологический анализ
рТ$_3$	реверсивный Т$_3$; 3,3',5'-трийодтиронин
рТТГч	рекомбинантный ТТГ человека
свТ$_4$	свободный тироксин
СМРЩЖ	семейный медуллярный рак щитовидной железы
Т$_2$	дийодтиронин
Т$_3$	3,5,3'-трийодтиронин, лиотиронин
Т$_4$	тетрайодтиронин, левотироксин
ТАБ	тонкоигольная аспирационная биопсия
ТПО	тиреоидная пероксидаза
ТР	рецептор тиреоидных гормонов
ТРГ	тиреотропин-рилизинг гормон, тиролиберин
ТСА	тиреостимулирующие антитела
ТСБ	тироксин-связывающий белок
ТСГ	тироксин-связывающий глобулин
ТСИ	тиреостимулирующие иммуноглобулины
ТСПА	тироксинсвязывающий преальбумин, транстиретин
ТТГ	тиреотропный гормон, тиреотропин
ТТГ-Р	рецептор ТТГ
ТЧЭ	элемент ДНК, чувствительный к тиреоидным гормонам
ФИФ$_2$	фосфатидилинозитол-4,5-дифосфат
ФСГ	фолликулостимулирующий гормон
ХГЧ	хорионический гонадотропин человека
цАМФ	циклический аденозинмонофосфат
ШЭР	шероховатый эндоплазматический ретикулум
ЭКГ	электрокардиография
NcoR	корепрессор ядерных рецепторов
SMRT	«тушитель» эффектов рецепторов ретиноевых кислот и тиреоидных гормонов
ТВП	иммуноглобулины, ингибирующие связывание тиреотропина
TNM	система классификации «опухоль, лимфоузлы, метастазы»

Щитовидная железа — самая крупная из непарных эндокринных желез организма. Она секретирует тиреоидные гормоны — 3,5,3',5'-L-тетрайодтиронин (тироксин, Т$_4$) и в меньшей степени — 3,5,3'-L-трийодтиронин (Т$_3$). Основное количество Т$_3$ образуется в результате периферического (вне щитовидной железы) дейодирования Т$_4$. В тканях-мишенях Т$_3$ взаимодействует со своими ядерными рецепторами, которые связаны с особыми нуклеотидными последовательностями промоторных участков генов, и стимулирует или ингибирует активность соответствующих генов. Тиреоидные гормоны необходимы для нормального роста и развития, регулируют частоту сердечных сокращений и сократимость миокарда, влияют на моторику кишечника и почечную экскрецию воды, а также модулируют энергозатраты, теплопродукцию и вес тела. В щитовидной железе присутствуют и парафолликулярные С-клетки,

которые вырабатывают кальцитонин (полипептид из 32 аминокислотных остатков). Кальцитонин ингибирует резорбцию костной ткани, но у человека физиологическая роль этого гормона сомнительна. Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ), развивающийся из С-клеток, продуцирует избыточные количества кальцитонина (см. гл. 19).

ЭМБРИОЛОГИЯ, АНАТОМИЯ И ГИСТОЛОГИЯ

Из выроста мезодермы вентральной стенки глотки образуется щитовидно-язычный проток, тянущийся вниз вдоль передней кишки. Проксимальная часть протока превращается в слепое отверстие языка. Спускаясь по передней поверхности трахеи железа разделяется на две доли; длина каждой из них составляет примерно 4 см, ширина — 2 см и толщина — 1 см. По всей длине щитовидно-язычного протока или вне его (от корня языка до средостения) может располагаться эктопическая тиреоидная ткань. В щитовидно-язычном протоке могут формироваться также срединные кисты, выстланные чешуйчатым эпителием. Часто они остаются бессимптомными, но иногда инфицируются или трансформируются в опухоли. Из дистального отдела щитовидно-язычного протока образуется пирамидальная доля щитовидной железы, которая пальпируется только при диффузном воспалении или стимуляции органа (рис. 18.1)

Росту щитовидной железы вверх препятствует прикрепление грудино-щитовидной мышцы к щитовидному хрящу. Однако ее рост в заднем и нижнем направлении ничем не ограничен. Поэтому при увеличении (зобе) она часто распространяется именно назад и вниз, достигая верхнего средостения (загрудинный зоб).

Важное клиническое значение имеет анатомическая связь щитовидной железы с возвратным гортанным нервом, который проходит под железой, а также с двумя парами околощитовидных желез, которые обычно расположены позади верхних и средних частей ее обеих долей. Кроме того, щитовидная железа окружает трахею, и задние края ее долей граничат с пищеводом. Все эти структуры могут сдавливаться увеличенной щитовидной железой и поражаться при ее злокачественных опухолях или оперативных вмешательствах (рис. 18.2). Поскольку задняя поверхность капсулы щитовидной железы спаяна с претрахеальной фасцией, при глотании железа перемещается вверх и вниз, что облегчает ее пальпацию.

Щитовидная железа обильно снабжается кровью (рис. 18.3). Ее кровоснабжение возрастает при гипертиреозе; при этом может прослушиваться свистящий звук (шум), а при пальпации — даже

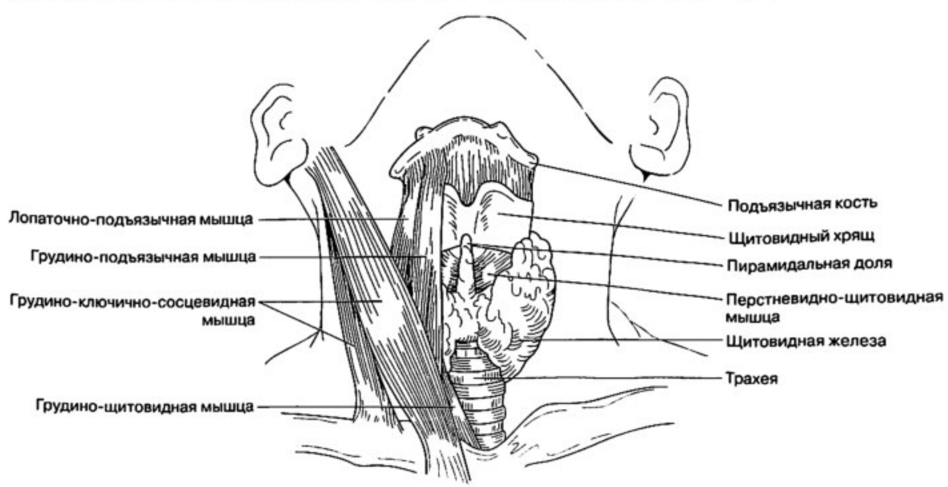


Рис. 18.1. Локализация щитовидной железы человека (вид спереди)

вибрация (дрожь) железы. Под микроскопом видно, что клетки щитовидной железы (тиреоциты) образуют сферы (фолликулы), окружая полости, заполненные агрегатами йодированного тиреоглобулина (коллоидом). В коллоиде хранятся гормональные запасы железы (рис. 18.4).

ФИЗИОЛОГИЯ

СТРОЕНИЕ И СИНТЕЗ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ

Тиреоидные гормоны представляют собой йодированные тиронины, которые состоят из двух тирозиновых остатков, соединенных эфирной связью (рис. 18.5). Фолликулярные клетки щитовидной железы синтезируют крупный белок-предшественник гормонов (тиреоглобулин), извлекают из крови и накапливают йодид и экспрессируют на своей поверхности рецепторы, которые связывают тиреотропный гормон (тиреотропин, ТТГ), стимулирующий рост и биосинтетические функции тиреоцитов.

МЕТАБОЛИЗМ ЙОДА

Йод (в данной главе слова «йод» и «йодид» используются как синонимы) является важнейшим компонентом тиреоидных гормонов. Он поступает в организм с пищей или водой в виде йодида или йодата, который в желудке превращается в йодид. Согласно рекомендациям ВОЗ, суточное потребление йода взрослыми людьми должно составлять 150 мкг, беременными и кормящими женщинами — 200 мкг и детьми — от 50 до 120 мкг. Поскольку йод выводится из организма в основном через почки, его экскреция с мочой служит надежным показателем потребления этого микроэлемента.

На протяжении тысячелетий йод вымывался из почвы многих гористых и удаленных от моря регионов. В результате этого в настоящее время около 100 миллионов человек на земном шаре испытывают йодный дефицит. При поступлении в организм менее 50 мкг йода в сутки щитовидная железа синтезирует недостаточные количества тиреоидных гормонов, что приводит к ее увеличению (формированию зоба) и в конечном счете — к гипотиреозу. Эндемический дефицит йода особенно тяжело сказывается на состоянии плодов и новорожденных, так как тиреоидные гормоны необходимы для нормального развития нервной системы и роста. В США основными источниками йода для населения служат йодированные соль, мучные изделия, молочные продукты (содержащие следы йода, используемого в качестве антибактериального средства при доении коров), пищевые красители и морепродукты.

Тиреоциты (фолликулярные клетки щитовидной железы) синтезируют значительные количества натрий-йодидного симпортера (НЙС), который локализуется на их базальных мембранах и активно транспортирует в клетки йодид из крови. Для синтеза тиреоидных гормонов используется лишь

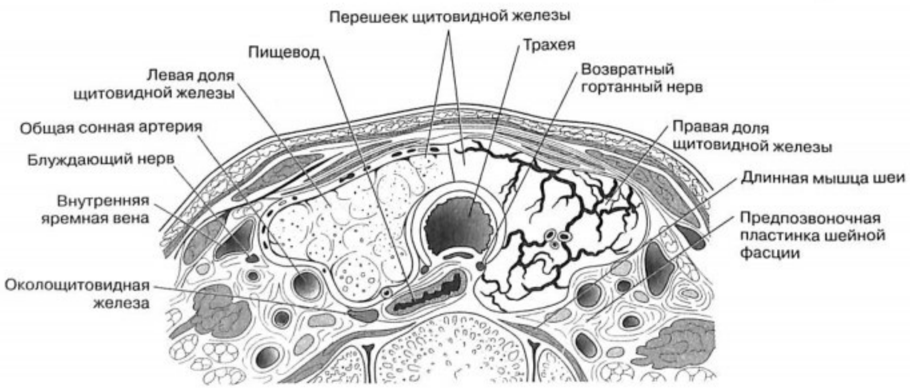


Рис. 18.2. Поперечный разрез шеи (на уровне 1-го грудного позвонка), иллюстрирующий связь щитовидной железы с соседними структурами. (*Lindner H.H.:* Clinical Anatomy. McGraw-Hill, 1989. Воспроизведено с разрешения.)

часть поглощенного железой йодида. Остальное его количество выводится обратно во внеклеточную жидкость. В норме долю йодида, поглощаемую щитовидной железой, определяют с помощью радиоактивного йода. Через 24 часа после его введения в железе накапливается примерно 10–30% метки. Механизм активной концентрации йодида и его последующая органификация в клетках

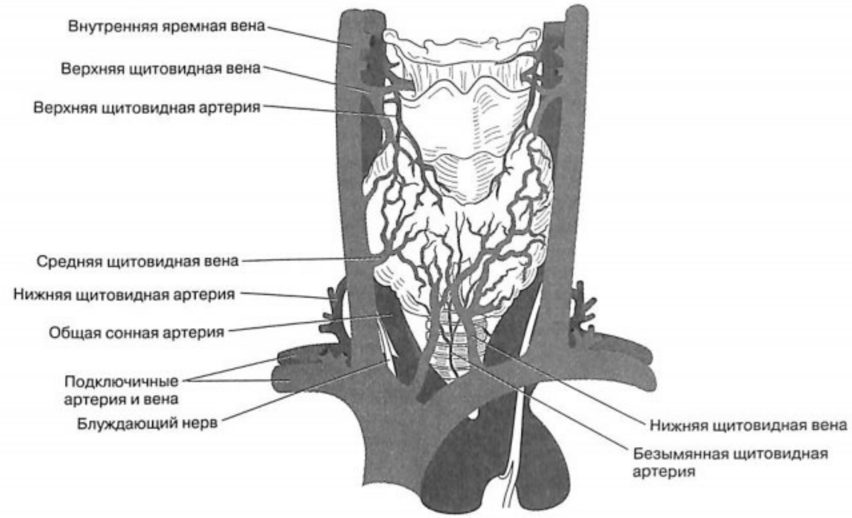


Рис. 18.3. Артерии и вены щитовидной железы. (*Lindner H.H.:* Clinical Anatomy. McGraw-Hill, 1989. Воспроизведено с разрешения.)

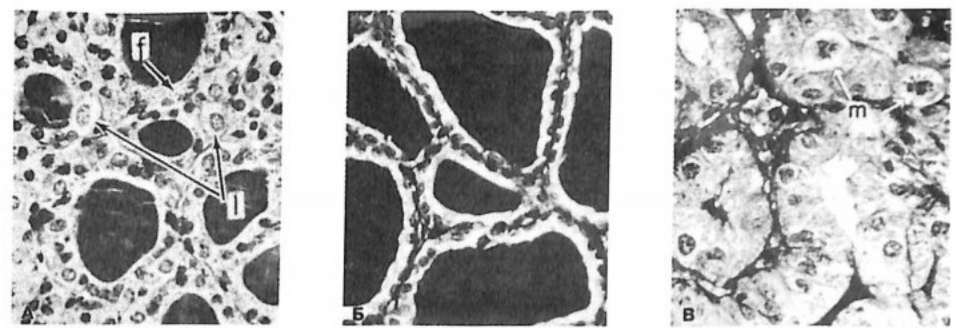


Рис. 18.4. ***А:*** Нормальная щитовидная железа крысы. ШИК-позитивный материал в пространстве фолликула (коллоид), окруженный одним слоем кубовидных эпителиальных клеток (f). Более крупные и светлые С-клетки, продуцирующие кальцитонин, помечены стрелками. ***Б:*** Неактивная щитовидная железа крысы через несколько недель после гипофизэктомии. Фолликулы расширены, а фолликулярные клетки уплощены. ***В:*** Щитовидная железа крысы при интенсивной стимуляции ТТГ. Крысу содержали на бедной йодом диете и в течение нескольких недель вводили ей пропилтиоурацил. Содержание коллоида снижено. Фолликулярные клетки цилиндрической формы. В некоторых из них видны фигуры митоза (m). (*Halmi N.S.* in Histology. Greep R.O., Weiss L. [editors]. McGraw-Hill, 1973. Воспроизведено с разрешенитv.)

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

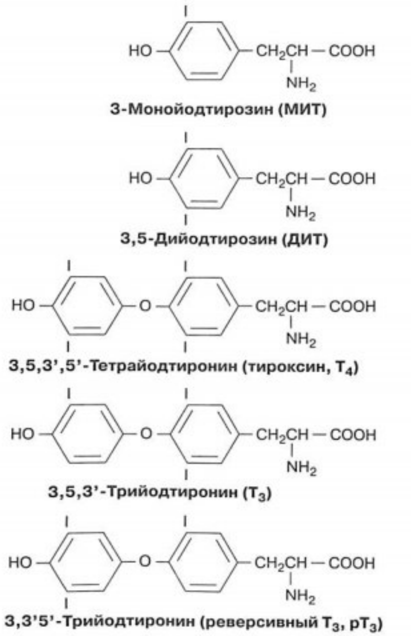


Рис. 18.5. Строение тиреоидных гормонов и родственных соединений. (*Murray R.K. et al.*: Harper's Biochemistry, 24[th] ed. McGraw-Hill, 1996. Воспроизведено с разрешения.)

обеспечивает очень высокое его содержание в щитовидной железе (8–10 мг), где он хранится в виде тиреоидных гормонов и йодированных тирозинов. Временный дефицит йода в диете компенсируется секрецией запасенных гормонов.

СИНТЕЗ И СЕКРЕЦИЯ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ

Синтез T_4 и T_3 в щитовидной железе проходит шесть основных этапов: 1) активный транспорт I^- через базальную мембрану в клетку (захват); 2) окисление йодида и йодирование остатков тирозина в молекуле тиреоглобулина (органификация); 3) соединение двух остатков йодированного тирозина с образованием йодтиронинов T_3 и T_4 (конденсация); 4) протеолиз тиреоглобулина с выходом свободных йодтиронинов и йодтирозинов в кровь; 5) дейодирование йодтиронинов в тиреоцитах с повторным использованием свободного йодида; 6) внутриклеточное 5'-дейодирование T_4 с образованием T_3.

Для синтеза тиреоидных гормонов необходимо присутствие функционально активных молекул НЙС, тиреоглобулина и тиреоидной пероксидазы (ТПО). Схема этого процесса приведена на рис. 18.6 и 18.7.

Тиреоглобулин

Тиреоглобулин представляет собой крупный гликопротеин, состоящий из двух субъединиц, каждая из которых насчитывает 5496 аминокислотных остатков. В молекуле тиреоглобулина содержится примерно 140 остатков тирозина, но только четыре из них расположены таким образом, что могут превращаться в гормоны. Содержание йода в тиреоглобулине колеблется от 0,1 до 1% по весу. В тиреоглобулине, содержащем 0,5% йода, присутствуют три молекулы T_4 и одна молекула T_3.

Ген тиреоглобулина, расположенный на длинном плече хромосомы 8, состоит примерно из 8500 нуклеотидов и кодирует мономерный белок-предшественник, в который входит и сигнальный пептид из 19 аминокислот. Экспрессия гена тиреоглобулина регулируется ТТГ. После трансляции тиреоглобулиновой мРНК в шероховатом эндоплазматическом ретикулуме (ШЭР) образовавшийся белок поступает в аппарат Гольджи (см. рис. 18.7), где подвергается гликозилированию, и его димеры упаковываются в экзоцитозные пузырьки. Затем эти пузырьки сливаются с апикальной мембраной клетки, и тиреоглобулин выделяется в просвет фолликула. На границе апикальной мембраны и коллоида происходит йодирование остатков тирозина в молекуле тиреоглобулина.

Тиреоидная пероксидаза

ТПО, связанный с мембраной гликопротеин (молекулярная масса 102 кДа), содержащий группу гемма, катализирует как окисление йодида, так и ковалентное связывание йода с тирозильными остатками тиреоглобулина. ТТГ усиливает экспрессию гена ТПО. Синтезированная ТПО проходит по цистернам ШЭР, включается в экзоцитозные пузырьки (в аппарате Гольджи) и переносится к апикальной мембране клетки. Здесь, на границе с коллоидом, ТПО катализирует йодирование тирозильных остатков тиреоглобулина и их конденсацию.

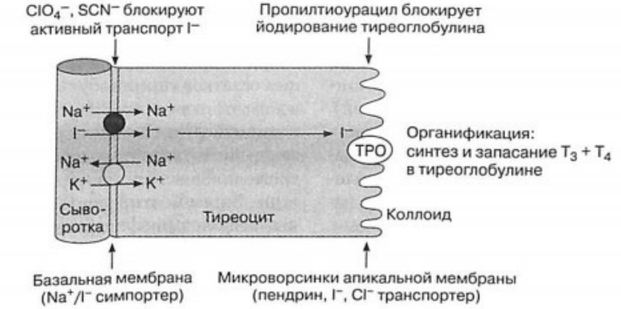


Рис. 18.6. Транспортер йодида в клетке щитовидной железы. Крупный темный кружок – Na^+/I^- симпортер, активно переносящий I^- в клетку; крупный полый кружок – Na^+, K^+- АТФаза, создающая ионный градиент, за счет которого и происходит транспорт ионов. Транспорт I^- через апикальную мембрану осуществляется пендрином. Синтез гормонов в коллоиде на границе с апикальной мембраной катализируется тиреоидной пероксидазой (ТПО)

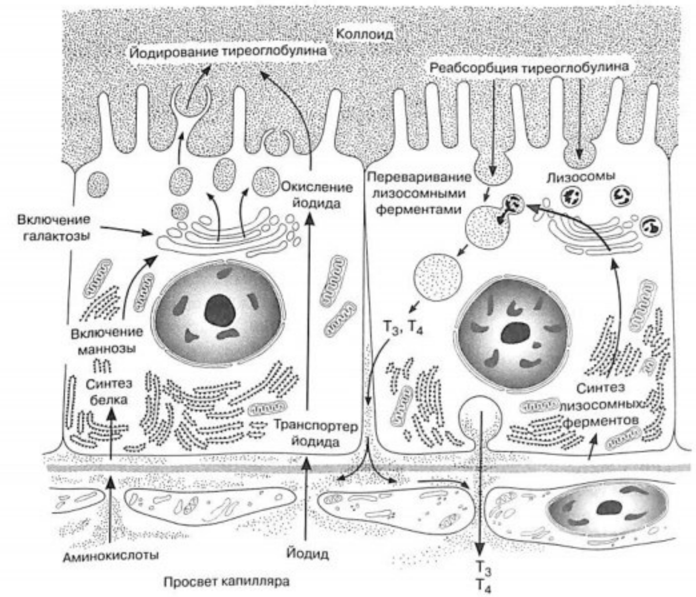


Рис. 18.7. Процессы синтеза и йодирования тиреоглобулина (*слева*) и его реабсорбции и протеолиза (*справа*). Все эти процессы протекают в одной и той же клетке. (*Junqueira L.C., Carneiro J., Kelley R.*: Basic Histology, 7[th] ed. McGraw-Hill, 1992. Воспроизведено с разрешения.)

Транспорт йодида

Транспорт йодида (I^-) через базальную мембрану тиреоцитов осуществляется НЙС. Связанный с мембраной НЙС, снабжаемый энергией ионных градиентов (создаваемых Na^+, K^+-АТФазой), обеспечивает концентрацию свободного йодида в щитовидной железе человека, в 30–40 раз превышающую его концентрацию в плазме. В физиологических условиях НЙС активируется ТТГ, а в патологических (при болезни Грейвса) — антителами, стимулирующими рецептор ТТГ. НЙС синтезируется также в слюнных, желудочных и молочных железах. Поэтому они также обладают способностью концентрировать йодид. Однако его накоплению в этих железах препятствует отсутствие органификации; ТТГ не стимулирует активность НЙС в них. Большие количества йодида подавляют как активность НЙС, так и экспрессию его гена (механизм ауторегуляции метаболизма йода, см. ниже). Перхлорат также снижает активность НЙС, и поэтому может применяться при гипертиреозе. НЙС транспортирует в тиреоциты не только йодид, но и пертехнетат (TcO_4^-). Радиоактивный изотоп технеция в виде $Tc^{99m}O_4^-$ используют для сканирования щитовидной железы и оценки ее поглощающей активности.

На апикальной мембране тиреоцитов локализуется второй белковый транспортер йодида — пендрин, который переносит йодид в коллоид, где происходит синтез тиреоидных гормонов (см. рис. 18.6 и 18.7). Мутации гена пендрина, нарушающие функцию этого белка, обусловливают синдром зоба с врожденной глухотой (синдром Пендреда).

Йодирование тиреоглобулина

На границе тиреоцитов с коллоидом йодид быстро окисляется перекисью водорода; эта реакция катализируется ТПО. В результате образуется активная форма йодида, которая присоединяется к тирозильным остаткам тиреоглобулина. Необходимая для этой реакции перекись водорода образуется, по всей вероятности, под действием НАДФ-оксидазы в присутствии ионов кальция. Этот процесс также стимулируется ТТГ. ТПО способна катализировать йодирование тирозильных остатков и в других белках (например, в альбумине и фрагментах тиреоглобулина), но активные гормоны в этих белках не образуются.

Конденсация йодтирозильных остатков тиреоглобулина

ТПО катализирует и объединение йодтирозильных остатков тиреоглобулина. Предполагается, что в ходе этого внутримолекулярного процесса происходит окисление двух йодированных остатков тирозина, близость которых друг к другу обеспечивается третичной и четвертичной структурой тиреоглобулина. Затем йодтирозины образуют промежуточный хиноловый эфир, расщепление которого приводит к появлению йодтиронинов (рис. 18.8). При конденсации двух остатков дийодтирозина (ДИТ) в молекуле тиреоглобулина образуется T_4, а при конденсации ДИТ с остатком монойодтирозина (МИТ) — T_3.

Производные тиомочевины — пропилтиоурацил (ПТУ), тиамазол и карбимазол — являются конкурентными ингибиторами ТПО (рис. 18.9). Из-за своей способности блокировать синтез тиреоидных гормонов эти средства используются при лечении гипертиреоза.

Протеолиз тиреоглобулина и секреция тиреоидных гормонов

Эти процессы схематически представлены на рис. 18.7. Пузырьки, образующиеся на апикальной мембране тиреоцитов, поглощают тиреоглобулин и путем пиноцитоза проникают в клетки. С ними сливаются лизосомы, содержащие протеолитические ферменты. Протеолиз тиреоглобулина приводит к освобождению T_4 и T_3, равно как и неактивных йодированных тирозинов, пептидов и отдельных аминокислот. Биологические активные T_4 и T_3 выделяются в кровь; ДИТ и МИТ дейодируются, и их йодид сохраняется в железе. ТТГ стимулирует, а избыток йодида (см. ниже) и литий ингибируют секрецию тиреоидных гормонов. В норме из тиреоцитов в кровь выделяется и небольшое количество тиреоглобулина. При ряде заболеваний щитовидной железы (тиреоидите, узловом зобе и болезни Грейвса) его концентрация в сыворотке значительно возрастает.

Дейодирование в тиреоцитах

МИТ и ДИТ, образующиеся в процессе синтеза тиреоидных гормонов и протеолиза тиреоглобулина, подвергаются действию внутритиреоидной дейодиназы (НАДФ-зависимого флавопротеина). Этот фермент присутствует в митохондриях и микросомах и катализирует дейодирование только МИТ и ДИТ, но не T_4 или T_3. Основная часть освобождающегося йодида повторно используется в синтезе тиреоидных гормонов, но небольшие его количества все же просачиваются из тиреоцитов в кровь (рис. 18.10).

В щитовидной железе присутствует также 5'-дейодиназа, которая превращает T_4 в T_3. При недостаточности йодида и гипертиреозе этот фермент активируется, что приводит к увеличению количества секретируемого T_3 и тем самым к усилению метаболических эффектов тиреоидных гормонов.

НАРУШЕНИЯ СИНТЕЗА И СЕКРЕЦИИ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ

Дефицит йода в диете и наследственные дефекты

Причиной недостаточной продукции тиреоидных гормонов может быть как дефицит йода в диете, так и дефекты генов, кодирующих белки, которые участвуют в биосинтезе T_4 и T_3 (дисгормоногенез). При малом содержании йода и общем снижении продукции тиреоидных гормонов увеличивается отношение МИТ/ДИТ в тиреоглобулине и возрастает доля секретируемого железой T_3. Гипоталамо-гипофизарная система реагирует на дефицит тиреоидных гормонов повышенной секрецией ТТГ. Это приводит к увеличению размеров щитовидной железы (зобу), что может компенсировать дефицит гормонов. Однако если такая компенсация недостаточна, то развивается гипотиреоз. У новорожденных и маленьких детей дефицит тиреоидных гормонов может приводить к необратимым нарушениям нервной и других систем (кретинизм). Конкретные наследственные дефекты синтеза T_4 и T_3 подробнее рассматриваются в разделе, посвященном нетоксическому зобу.

Влияние избытка йода на биосинтез тиреоидных гормонов

Хотя йодид необходим для образования тиреоидных гормонов, его избыток угнетает три основных этапа их продукции: захват йодида, йодирование тиреоглобулина (эффект Вольфа–Чайкова) и секрецию. Однако нормальная щитовидная железа через 10–14 суток «ускользает» из-под ингибиторных влияний избытка йодида. Ауторегуляторные эффекты йодида предохраняют функцию щитовидной железы от последствий кратковременных колебаний потребления йода.

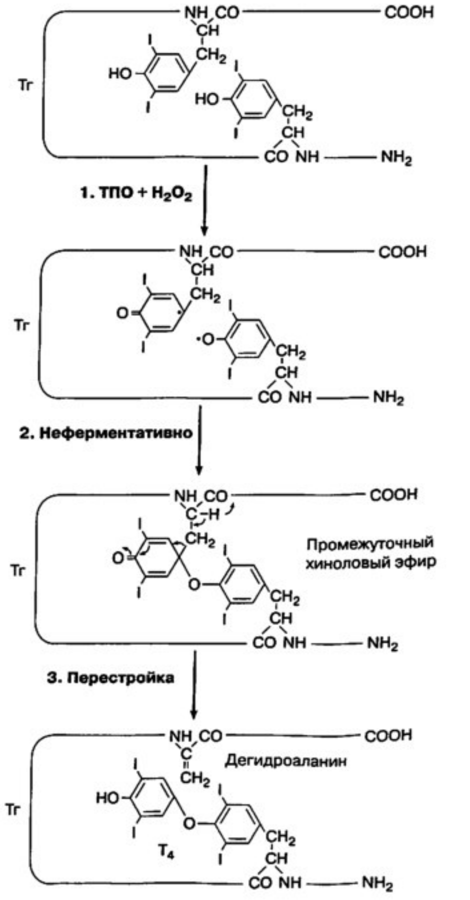
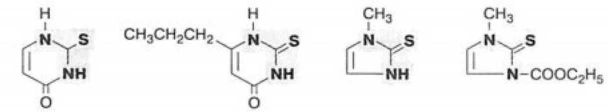


Рис. 18.8. Предполагаемая схема образования T_4 в молекуле тиреоглобулина (Tr). Гормон образуется в основном из тирозильного остатка в положении 5. (*Taurog A.*: Thyroid hormone synthesis. Thyroid iodine metabolism. In: Werner and Ingbar's The Thyroid, 7[th] ed. Braverman L.E., Utiger R.D. [editors]. Lippincott, 1996.)

Влияние избытка йодида имеет важное клиническое значение, так как может лежать в основе индуцированных йодом нарушений функции щитовидной железы, а также позволяет использовать йодид для лечения ряда нарушений ее функции. При аутоиммунном тиреоидите или некоторых формах наследственного дисгормоногенеза щитовидная

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/



Тиоурацил Пропилтиоурацил Тиамазол Карбимазол

Рис. 18.9. Производные тиомочевины — ингибиторы органификации йодида в щитовидной железе

железа теряет способность «ускользать» из-под ингибирующего действия йодида, и избыток последнего может вызывать гипотиреоз. И наоборот, у некоторых больных с многоузловым зобом, латентной болезнью Грейвса, а иногда и в отсутствие исходных нарушений функции щитовидной железы, нагрузка йодидом может вызывать гипертиреоз (феномен йод-Базедов).

ТРАНСПОРТ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ

Оба гормона циркулируют в крови в связанном с белками плазмы виде. Несвязанными, или свободными, остаются только 0,04% T_4 и 0,4% T_3, и именно эти их количества могут проникать в клетки-мишени (рис. 18.11). Тремя главными транспортными белками для этих гормонов являются: тироксин-связывающий глобулин (ТСГ), транстиретин (ранее называвшийся тироксин-связывающим преальбумином — ТСПА) и альбумин (рис. 18.12). Связывание с белками плазмы обеспечивает доставку плохо растворимых в воде йодтиронинов к тканям, их равномерное распределение по тканям-мишеням, а также их высокий уровень в крови со стабильным 7-суточным $t_{1/2}$ в плазме.

Тироксин-связывающий глобулин

ТСГ синтезируется в печени и представляет собой гликопротеин семейства серпинов (ингибиторов сериновых протеаз). Он состоит из одной полипептидной цепи (54 кДа), к которой прикреплены четыре углеводные цепи, в норме содержащие

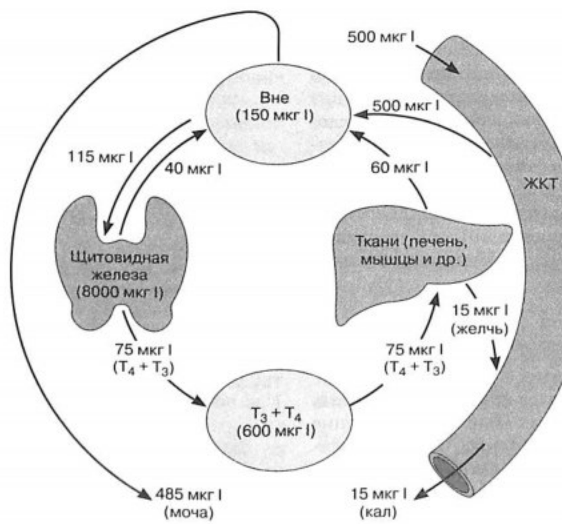


Рис. 18.10. Метаболизм йода. Указанные величины характерны для здорового человека, потребляющего 500 мкг йода в сутки. Реальное потребление йода разными людьми колеблется в широких пределах (ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; Вне — внеклеточная жидкость)

примерно 10 остатков сиаловой кислоты. Каждая молекула ТСГ содержит один сайт связывания T_4 или T_3. Концентрация ТСГ в сыворотке составляет 15–30 мкг/мл (280–560 нмоль/л). Этот белок обладает высоким сродством к T_4 и T_3 и связывает около 70% присутствующих в крови тиреоидных гормонов.

Связывание тиреоидных гормонов с ТСГ нарушается при врожденных дефектах его синтеза, при некоторых физиологических и патологических состояниях, а также под влиянием ряда лекарственных средств. Недостаточность ТСГ встречается с частотой 1:5000, причем для некоторых этнических и расовых групп характерны специфические варианты этой патологии. Наследуясь как сцепленный с X-хромосомой рецессивный признак, недостаточность ТСГ поэтому гораздо чаще наблюдается у лиц мужского пола. Несмотря на низкие уровни общих T_4 и T_3, содержание свободных тиреоидных гормонов остается нормальным, что и определяет эутиреоидное состояние носителей данного дефекта. Врожденная недостаточность ТСГ часто ассоциируется с врожденной недостаточностью кортикостероид-связывающего глобулина (см. гл. 20). В редких случаях врожденного избытка ТСГ общий уровень тиреоидных гормонов в крови повышен, но концентрации свободных T_4 и T_3 опять-таки остаются нормальными, а состояние носителей дефекта — эутиреоидным. Беременность, эстрогенсекретирующие опухоли и эстрогенная терапия сопровождаются повышением содержания сиаловой кислоты в молекуле ТСГ, что замедляет его метаболический клиренс и обусловливает повышенный уровень в сыворотке. При большинстве системных заболеваний уровень ТСГ снижается; расщепление лейкоцитарными протеазами уменьшает и сродство этого белка к тиреоидным гормонам. И то и другое приводит к снижению общей концентрации тиреоидных гормонов при тяжелых заболеваниях (табл. 18.1). Одни вещества (андрогены, глюкокортикоиды, даназол, L-аспарагиназа) снижают концентрацию ТСГ в плазме, тогда как другие (эстрогены, 5-фторурацил) повышают ее. Некоторые из них [салицилаты, высокие дозы фенитоина, фенилбутазон и фуросемид (при внутривенном введении)], взаимодействуя с ТСГ, вытесняют T_4 и T_3 из связи с этим белком. В таких условиях гипоталамо-гипофизарная система (см. ниже) сохраняет концентрацию свободных гормонов в нормальных пределах за счет снижения их общего содержания в сыворотке. Повышение уровня свободных жирных



Рис. 18.11. Свободный T_4 (и свободный T_3) как биологически активные гормоны на уровне гипофиза и периферических тканей. Подавляющая часть присутствующих в плазме тиреоидных гормонов связана с белками и лишена биологической активности. Количество связанных гормонов находится в равновесии с количеством свободных. (*DeGroot L.I., Stanbury J.B.:* The Thyroid and Its Diseases, 4th ed. Wiley, 1975. Воспроизведено с разрешения.)

кислот под влиянием гепарина (стимулирующего липопротеинлипазу) также приводит к вытеснению тиреоидных гормонов из связи с ТСГ. In vivo это может снижать общий уровень тиреоидных гормонов в крови, но in vitro (например, при отборе крови через заполненную гепарином канюлю) содержание свободных T_4 и T_3 повышается.

Транстиретин (тироксин-связывающий преальбумин)

Транстиретин, глобулярный полипептид с молекулярной массой 55 кДа, состоит из четырех одинаковых субъединиц, каждая из которых насчитывает 127 аминокислотных остатков. Он связывает 10% присутствующего в крови T_4. Его сродство к T_4 на порядок выше, чем к T_3. Комплексы тиреоидных гормонов с транстиретином быстро диссоциируют, и поэтому транстиретин служит источником легко доступного T_4. Иногда имеет место наследственное повышение сродства этого белка к T_4. В таких случаях уровень общего T_4 повышен, но концентрация свободного T_4 остается нормальной. Эутиреоидная гипертироксинемия наблюдается также при эктопической продукции транстиретина у больных с опухолями поджелудочной железы и печени.

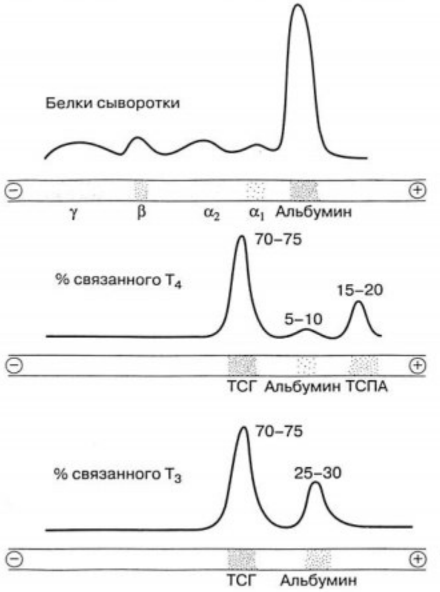


Рис. 18.12. Схема распределения радиоактивных T_4 и T_3 по связывающим белкам сыворотки. ***Вверху:*** Бумажный электрофорез белков сыворотки. ***В середине:*** Бумажный электрофорез сыворотки после добавления к ней радиоактивного T_4. Пики радиоактивности отражают подвижность гормона, связанного с разными белками сыворотки (ТСГ — тироксин-связывающий глобулин; ТСПА — тироксин-связывающий преальбумин). ***Внизу:*** Бумажный электрофорез сыворотки после добавления к ней радиоактивного T_3. Пики отражают распределение связанного с белками радиоактивного T_3. Численные величины над каждым пиком отражают относительное распределение гормонов среди разных белков у здорового взрослого человека. (*Rosenfield R.L. et al.:* Pediatric Nuclear Medicine. James A.E. Jr., Wagner H.N. Jr., Cooke R.E. [editors]. Saunders, 1974. Воспроизведено с разрешения.)

Альбумин

Альбумин связывает T_4 и T_3 с меньшим сродством, чем ТСГ или транстиретин, но в силу его высокой концентрации в плазме с ним связано целых 15% тиреоидных гормонов, присутствующих в крови. Быстрая диссоциация комплексов T_4 и T_3 с альбумином делает этот белок основным источником свободных гормонов для тканей. Гипоальбуминемия, характерная для нефроза или цирроза печени, сопровождается снижением уровня общих T_4 и T_3, но содержание свободных гормонов остается нормальным.

Таблица 18.1. Причины изменения уровня тироксина при эутиреозе

Эутиреоидная гипертироксинемия
↑ Связывание с белками плазмы
↑ Связывание с тироксин-связывающим глобулином
Наследственный дефект
Действие эстрогенов (беременность, эстрогенная терапия)
Гепатит
Фармакологические средства: тамоксифен, 5-фторурацил, клофибрат, метадон, героин
↑ Связывание с транстиретином
Наследственный дефект
Паранеопластическая продукция опухолями печени и поджелудочной железы
↑ Связывание с альбумином
Наследственный дефект (семейная дисальбуминемическая гипертироксинемия)
Антитела к T_4 (погрешности определения)
↓ Превращение T_4 в T_3[1]
Системные заболевания
Фармакологические средства: амиодарон, рентгеноконтрастные вещества, глюкокортикоиды, пропранолол
Лечение гипотиреоза тироксином[1]
Генерализованная резистентность к тиреоидным гормонам[1]
Эутиреоидная гипотироксинемия
↓ Связывание тироксина с белками
↓ Продукция ТСГ
Наследственный дефект
Андрогены
Фармакологические средства: даназол, L-аспарагиназа
↑ Клиренс ТСГ
Нефротический синдром
Тяжелые заболевания печени
Потери белка при заболеваниях желудочно-кишечного тракта
Системные заболевания[2]
Фармакологические средства
Экзогенные тиромиметические соединения [T_3 (цитомель)][2]
Фенитоин и карбамазепин[2]
Дефицит йода (при нормальном уровне T_3 в сыворотке)[2]

[1] Повышен уровень как общего, так и свободного T_4

[2] Снижен уровень как общего, так и свободного T_4

При семейной дисальбуминемической гипертироксинемии (аутосомно-доминантном дефекте) 25% альбумина обладают повышенным сродством к T_4. Это приводит к повышению уровня общего T_4 в сыворотке при сохранении нормальной концентрации свободного гормона и эутиреоза. Сродство альбумина к T_3 в большинстве таких случаев не меняется. Варианты альбумина не связывают аналоги тироксина, используемые во многих иммунологических системах определения свободного T_4 (свT_4); поэтому при обследовании носителей соответствующих дефектов можно получить ложно завышенные показатели уровня свободного гормона.

МЕТАБОЛИЗМ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ

В норме щитовидная железа секретирует в сутки примерно 100 нмоль T_4 и всего 5 нмоль T_3; суточная секреция биологически неактивного реверсивного T_3 (рT_3) составляет менее 5 нмоль (рис. 18.13). Основное количество T_3, присутствующего в плазме, образуется в результате 5'-монодейодирования наружного кольца T_4 в периферических тканях, главным образом в печени, почках и скелетных мышцах (табл. 18.2). Поскольку T_3 обладает более высоким сродством к ядерным рецепторам тиреоидных гормонов, чем T_4, 5'-монодейодирование последнего приводит к образованию гормона с большей метаболической активностью. С другой стороны, 5-дейодирование внутреннего кольца T_4 приводит к образованию 3,3',5'-трийодтиронина, или рT_3, лишенного метаболической активности.

Три дейодиназы, катализирующие эти реакции, различаются по своей локализации в тканях,

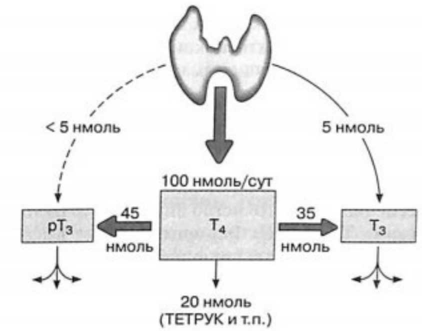


Рис. 18.13. Основные пути метаболизма тироксина у здорового взрослого человека. Скорости метаболических превращений (в нмоль/сутки) рассчитаны на основании имеющихся данных. 100 нмоль T_4 эквивалентны примерно 75 мкг. (рT_3 — реверсивный T_3; ТЕТРУК — тетрайодтироуксусная кислота.) (*Cavalieri R.R., Rapoport B.:* Impaired peripheral conversion of thyroxine to triiodothyronine. Ann Rev Med. 1977; 28: 5765. Воспроизведено с разрешения.)

субстратной специфичности и активности в физиологических и патологических условиях (см. табл. 18.2). Наибольшие количества 5'-дейодиназы 1-го типа обнаруживаются в печени и почках, а несколько меньшие — в щитовидной железе, скелетных и сердечной мышцах и других тканях. Фермент содержит селеноцистеиновую группу, которая, вероятно, и является его активным центром. Именно 5'-дейодиназа 1-го типа образует основное количество T_3 в плазме. Активность этого фермента возрастает при гипертиреозе и снижается при гипотиреозе. Производное тиомочевины ПТУ (но не тиамазол),

Таблица 18.2. Типы и свойства дейодиназ йодтиронинов

Типы дейодиназ (D)	D1	D2	D3
Субстраты	рT_3 > T_4 > T_3	T_4 > T_3	T_3 > T_4
Распределение по тканям	Печень, почки, скелетные мышцы, щитовидная железа	Головной мозг, гипофиз	Головной мозг, плацента, ткани плода
Функция	Образование T_3 плазмы	Местная продукция T_3	Разрушение T_3
Ингибирование ПТУ (IC50, мкМ)	5	> 1000	> 1000
Гипотиреоз	Снижается	Повышается	Снижается
Гипертиреоз	Повышается	Снижается	Повышается

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

а также антиаритмический препарат амиодарон и йодированные рентгеноконтрастные вещества (например, натриевая соль иоподовой кислоты) ингибируют 5'-дейодиназу 1-го типа. Превращение T_4 в T_3 снижается и при недостаточности селена в диете.

Фермент 5'-дейодиназа 2-го типа экспрессируется преимущественно в головном мозге и гипофизе и обеспечивает постоянство внутриклеточного содержания T_3 в ЦНС. Фермент обладает высокой чувствительностью к уровню T_4 в плазме, и снижение этого уровня сопровождается быстрым возрастанием концентрации 5'-дейодиназы 2-го типа в головном мозге и гипофизе, что поддерживает концентрацию и действие T_3 в нейронах. И наоборот, при повышении уровня T_4 в плазме содержание 5'-дейодиназы 2-го типа снижается, и клетки мозга оказываются до некоторой степени защищенными от эффектов T_3. Таким образом, гипоталамус и гипофиз реагируют на колебания уровня T_4 в плазме изменением активности 5'-дейодиназы 2-го типа. На активность этого фермента в мозге и гипофизе влияет также pT_3. Альфа-адренергические соединения стимулируют 5'-дейодиназу 2-го типа в бурой жировой ткани, но физиологическое значение этого эффекта остается неясным. В хориальных мембранах плаценты и глиальных клетках ЦНС присутствует 5-дейодиназа 3-го типа, превращающая T_4 в pT_3, а T_3 — в 3,3'-дийодтиронин (T_2) (рис. 18.14). Уровень дейодиназы 3-го типа возрастает при гипертиреозе и снижается при гипотиреозе, что предохраняет плод и головной мозг от избытка T_4.

В целом, дейодиназы выполняют троякую физиологическую функцию. Во-первых, они обеспечивают возможность местной тканевой и внутриклеточной модуляции действия тиреоидных гормонов. Во-вторых, они способствуют адаптации организма к меняющимся условиям существования, например к дефициту йода или хроническим заболеваниям. В-третьих, они регулируют действие тиреоидных гормонов на ранних стадиях развития многих позвоночных — от амфибий до человека.

Дейодированию подвергается около 80% T_4: 35% превращается в T_3 и 45% — в pT_3 (см. рис. 18.13). Остальная его часть инактивируется, соединяясь с глюкуроновой кислотой в печени и выделяясь с желчью, а также (в меньшей степени) путем соединения с серной кислотой в печени или почках. Другие метаболические реакции включают дезаминирование аланиновой боковой цепи (в результате чего образуются производные тироуксусной кислоты с низкой биологической активностью), декарбоксилирование или расщепление эфирной связи с образованием неактивных соединений.

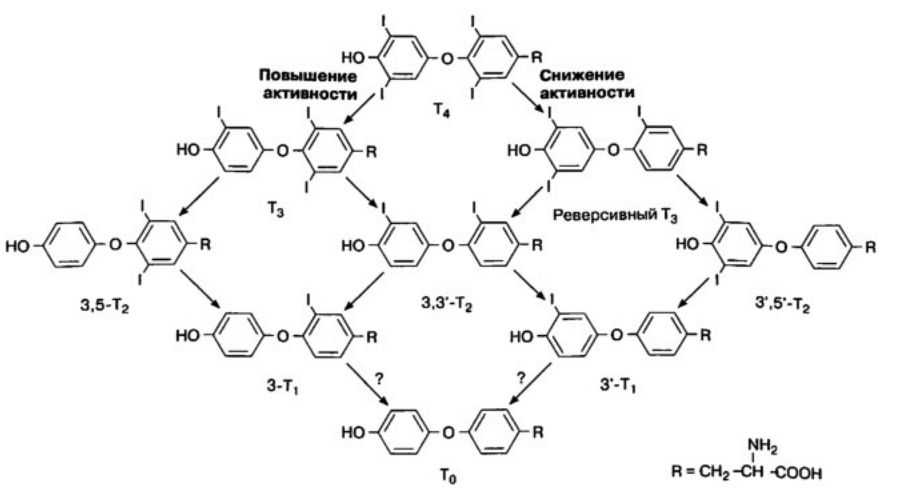


Рис. 18.14. Дейодирование на пути метаболизма тироксина. Монодейодирование T_4 с образованием T_3 повышает биологическую активность гормона, тогда как монодейодирование T_4 с образованием pT_3 оказывает противоположное действие. Дейодирование T_3 устраняет гормональную активность

В результате всех этих метаболических превращений ежесуточно теряется примерно 10% общего количества (около 1000 нмоль) T_4, содержащегося вне щитовидной железы, и его $t_{1/2}$ в плазме составляет 7 суток. T_3 связывается с белками плазмы с меньшим сродством, и поэтому его кругооборот происходит более быстро ($t_{1/2}$ в плазме — 1 сутки). Общее количество pT_3 в организме почти не отличается от такового T_3, но обновляется еще быстрее ($t_{1/2}$ в плазме всего 0,2 суток).

РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ДЕЙСТВИЯ ГОРМОНОВ

Рост и функция щитовидной железы находятся под контролем гипоталамо-гипофизарной системы (рис. 18.15), а также ауторегуляторных влияний йодида (см. выше). Гипоталамический тиреотропин-рилизинг гормон (ТРГ) стимулирует тиреотрофные клетки передней доли гипофиза, секретирующие ТТГ, который, в свою очередь, стимулирует рост щитовидной железы и секрецию ею тиреоидных гормонов. Кроме того, действие тиреоидных гормонов в гипофизе и периферических тканях модулируется местными дейодиназами, превращающими T_4 в более активный T_3. Наконец, молекулярные эффекты T_3 в отдельных тканях зависят от подтипов рецепторов T_3, активации или репрессии специфических генов и взаимодействия рецепторов T_3 с другими лигандами, другими рецепторами (например, ретиноидным X-рецептором, РХР), а также коактиваторами и корепрессорами.

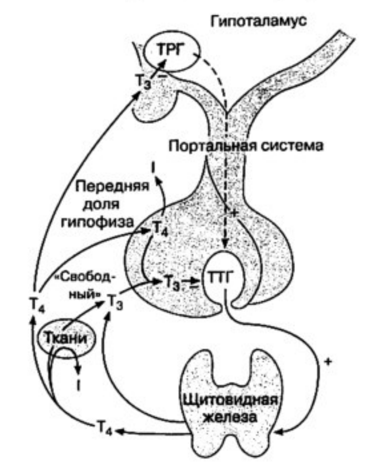


Рис. 18.15. Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система. Секретируемый гипоталамусом ТРГ по гипоталамо-гипофизарным портальным сосудам поступает к тиреотрофам передней доли гипофиза и стимулирует синтез и секрецию ТТГ. Секрецию ТРГ гипоталамусом и ТТГ гипофизом тормозит главным образом T_3. T_4 в нейронах, гипофизе и периферических тканях подвергается монодейодированию с образованием T_3

Тиреотропин-рилизинг гормон

ТРГ (трипептид пироглутамил-гистидил-пролинамид) синтезируется нейронами супраоптических и паравентрикулярных ядер гипоталамуса (рис. 18.16). Он накапливается в срединном возвышении гипоталамуса, а затем транспортируется по гипоталамо-гипофизарной портальной системе вен, проходящей через ножку гипофиза, в переднюю его долю, где контролирует синтез и секрецию ТТГ. В других отделах гипоталамуса и головного мозга, а также в спинном мозге ТРГ может играть роль нейротрансмиттера. Ген ТРГ, расположенный на хромосоме 3, кодирует крупную молекулу препро-ТРГ, содержащую пять последовательностей предшественника гормона. Экспрессия гена ТРГ подавляется как T_3 плазмы, так и T_3, образующимся в результате дейодирования T_4 в самих пептидергических нейронах (см. табл. 18.2).

В передней доле гипофиза ТРГ взаимодействует со своими рецепторами, локализованными на мембранах ТТГ- и ПРЛ-секретирующих клеток, стимулируя синтез и секрецию этих гормонов. Рецептор ТРГ принадлежит к семейству сопряженных с G-белками рецепторов с семью трансмембранными доменами (см. табл. 2.1 и рис. 2.2). ТРГ связывается с третьей трансмембранной спиралью рецептора и активирует как образование цГМФ, так и инозитол-1,4,5-трифосфатный ($ИФ_3$) каскад, что приводит к высвобождению внутриклеточного Ca^{2+} и образованию диацилглицерина и, следовательно, к активации протеинкиназы С. Эти реакции ответственны за стимуляцию синтеза ТТГ, координированную транскрипцию генов, кодирующих субъединицы ТТГ, и посттрансляционное гликозилирование ТТГ, придающее ему биологическую активность.

ТРГ-стимулируемая секреция ТТГ имеет импульсный характер (рис. 18.17): средняя амплитуда импульсов, регистрируемых каждые 2 часа, составляет 0,6 мЕд/л. У здорового человека секреция ТТГ подчиняется суточному ритму. Максимальный уровень ТТГ в плазме определяется между полуночью и 4 часами утра. Этот ритм задается, по-видимому,

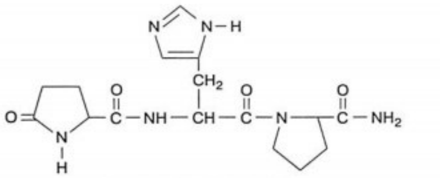


Рис. 18.16. Химическая структура тиреотропин-рилизинг гормона

импульсным генератором синтеза ТРГ в нейронах гипоталамуса.

Тиреоидные гормоны снижают количество рецепторов ТРГ на тиреотрофах гипофиза, что формирует дополнительный механизм отрицательной обратной связи. В результате при гипертиреозе снижается амплитуда импульсов ТТГ и его ночной выброс, а при гипотиреозе и то, и другое увеличивается. У экспериментальных животных и новорожденных детей воздействие холода усиливает секрецию ТРГ и ТТГ. Синтез и секрецию ТРГ стимулируют также некоторые гормоны и лекарственные вещества (например, вазопрессин и α-адренергические агонисты).

При внутривенном введении человеку ТРГ в дозах 200–500 мкг концентрация ТТГ в сыворотке быстро возрастает в 3–5 раз; реакция достигает пика в первые 30 минут после введения и продолжается 2–3 часа (см. рис. 5.14). При первичном гипотиреозе на фоне повышенного базального уровня ТТГ реакция ТТГ на экзогенный ТРГ усиливается. У больных с гипертиреозом, автономно функционирующими узлами щитовидной железы и центральным гипотиреозом, а также у получающих высокие дозы экзогенных тиреоидных гормонов, реакция ТТГ на ТРГ ослаблена.

ТРГ присутствует и в островковых клетках поджелудочной железы, желудочно-кишечном тракте,

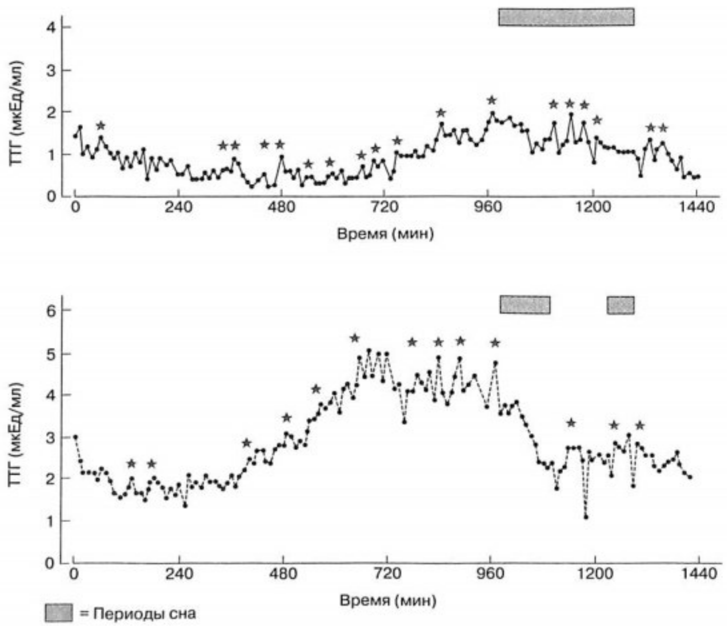


Рис. 18.17. Спонтанные импульсы и суточный ритм секреции ТТГ у двух здоровых лиц. (0–9[00] утра; звездочками помечены статистически значимые изменения концентрации ТТГ.) (*Greenspan S.L. et al.:* Pulsatile secretion of TSH in man. J Clin Endocrinol Metab. 1986; 63: 664. Воспроизведено с разрешения.)

плаценте, сердце, предстательной железе, яичках и яичниках. Его продукция в этих тканях не ингибируется T_3, а физиологическая роль остается неизвестной.

Тиреотропин (тиреотропный гормон, ТТГ)

ТТГ представляет собой гликопротеин (28 кДа), состоящий из α- и β-субъединиц, нековалентно связанных друг с другом. Та же самая α-субъединица входит в состав еще двух гликопротеиновых гормонов гипофиза — фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ), а также гормона плаценты — хорионического гонадотропина человека (ХГЧ); β-субъединицы всех этих гормонов различаются, и именно они определяют связывание гормонов с их специфическими рецепторами и биологическую активность каждого из гормонов. Гены α- и β-субъединиц ТТГ локализованы соответственно на хромосоме 6 и 1. У человека α-субъединица содержит полипептидное ядро из 92 аминокислотных остатков и две олигосахаридные цепи, а β-субъединица — полипептидное ядро из 112 аминокислотных остатков и одну олигосахаридную цепь. Каждая из полипептидных цепей α- и β-субъединиц ТТГ образует три петли, свернутых в цистиновый узел (рис. 18.18). В ШЭР и аппарате Гольджи происходит гликозилирование полипептидных ядер, т. е. присоединение к ним остатков глюкозы, маннозы и фукозы и концевых остатков сульфата или сиаловой кислоты. Эти углеводные остатки увеличивают срок присутствия гормона в плазме и его способность активировать рецептор ТТГ (ТТГ-Р).

ТТГ регулирует рост клеток и продукцию гормонов щитовидной железы, связываясь со своим специфическим рецептором. На базолатеральной мембране каждого тиреоцита находится примерно 1000 таких рецепторов. Связывание ТТГ активирует внутриклеточные сигнальные пути, опосредуемые как циклическим аденозинмонофосфатом (цАМФ), так и фосфоинозитолом. Ген ТТГ-Р, расположенный на хромосоме 14, кодирует одноцепочечный гликопротеин из 764 аминокислотных остатков. ТТГ-Р принадлежит к семейству сопряженных с G-белками рецепторов с семью трансмембранными доменами; внеклеточная часть ТТГ-Р связывает лиганд (ТТГ), а внутримембранная и внутриклеточная части ответственны за активацию сигнальных путей, стимуляции роста тиреоцитов и синтеза и секреции тиреоидных гормонов (рис. 18.19).

Известные наследственные дефекты синтеза или действия ТТГ включают мутации генов факторов транскрипции, определяющих дифференцировку тиреотрофов гипофиза (POU1F1, PROP1, LHX3, HESX1), мутации генов ТРГ, β-субъединицы ТТГ, ТТГ-Р и белка $G_{S\alpha}$, передающего сигнал от связывания ТТГ с ТТГ-Р на аденилатциклазу. К гипотиреозу может приводить и появление в сыворотке тиреоблокирующих антител.

Наиболее частой формой гипертиреоза является болезнь Грейвса, при которой ТТГ-Р связывается и активируется аутоантителами. Однако ТТГ-Р участвует в патогенезе и других форм гипертиреоза. Активирующие мутации гена ТТГ-Р в зародышевых клетках лежат в основе семейного гипертиреоза, а соматические мутации этого гена — в основе токсической аденомы щитовидной железы. Другие мутации могут обусловливать синтез аномального ТТГ-Р, который активируется структурно сходным лигандом — ХГЧ, как это наблюдается при семейном гипертиреозе беременных.

Влияние ТТГ на клетки щитовидной железы

ТТГ оказывает многообразное влияние на тиреоциты. Большинство из них опосредуется системой G-белок-аденилатциклаза-цАМФ, но играет роль и активация фосфатидилинозитоловой ($ФИФ_2$) системы, сопровождающаяся увеличением внутриклеточного уровня кальция. Основные эффекты ТТГ перечислены ниже.

А. Изменение морфологии тиреоцитов

ТТГ быстро индуцирует появление псевдоподий на границе тиреоцитов с коллоидом, что ускоряет резорбцию тиреоглобулина. Содержание коллоида в просвете фолликулов уменьшается. В клетках появляются капли коллоида, стимулируется образование лизосом и гидролиз тиреоглобулина.

Б. Рост тиреоцитов

Отдельные тиреоциты увеличиваются в размерах. Возрастает васкуляризация щитовидной железы и со временем развивается зоб.

В. Метаболизм йода

ТТГ стимулирует все стадии метаболизма йодида — от его поглощения и транспорта в щитовидной железе до йодирования тиреоглобулина и секреции тиреоидных гормонов. Влияние на транспорт йодида опосредуется цАМФ, а на йодирование тиреоглобулина — гидролизом фосфатидилинозитол-

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

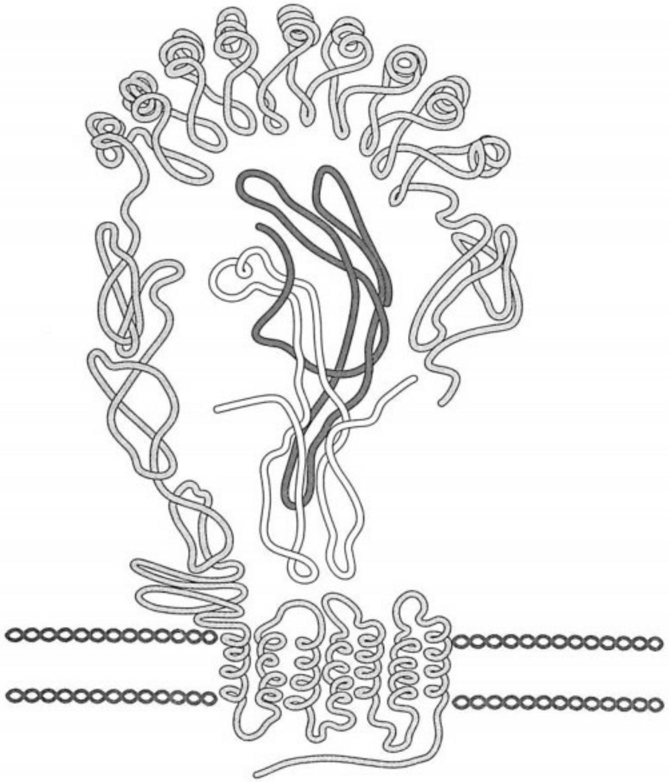


Рис. 18.18. Схематическое изображение комплекса ТТГ с его рецептором. В центре рисунка показана ленточная структура ТТГ внутри ТТГ-Р. Темно-синим цветом выделена β-субъединица, а голубым — α-субъединица. См. также рис. 18.19. (*Sckudlinski M.W. et al.:* Thyroid-stimulating hormone and thyroid-stimulating hormone receptor structure-function relationships. Physiol Rev. 2002; 82: 473. Воспроизведено с разрешения.)

4,5-дифосфата ($ФИФ_2$) и повышением внутриклеточного уровня Ca^{2+}. ТТГ действует на транспорт йодида в тиреоциты двухфазно: поглощение йодида вначале угнетается (отток йодида), а через несколько часов возрастает. Отток йодида может быть следствием ускорения гидролиза тиреоглобулина с освобождением гормонов и истечением йодида из железы.

Г. Прочие эффекты ТТГ

К другим эффектам ТТГ относятся стимуляция транскрипции мРНК тиреоглобулина и ТПО, ускорение образования МИТ, ДИТ, T_3 и T_4 и повышение активности лизосом с усилением секреции T_4 и T_3. Под влиянием ТТГ возрастает также активность 5'-дейодиназы 1-го типа, что способствует сохранению йодида в щитовидной железе.

Кроме того, ТТГ стимулирует поглощение и окисление глюкозы, а также потребление кислорода щитовидной железой. Ускоряется также кругооборот фосфолипидов и активируется синтез пуриновых и пиримидиновых предшественников ДНК и РНК.

Концентрация ТТГ в сыворотке

В крови присутствуют как целые молекулы ТТГ, так и его отдельные α-субъединицы, концентрации которых при определении иммунологическими методами в норме составляют соответственно 0,5–4,0 мЕд/л и 0,5–2 мкг/л. Содержание ТТГ в сыворотке возрастает при первичном гипотиреозе и снижается при тиреотоксикозе, будь-то эндогенном или связанном с приемом избыточных количеств тиреоидных гормонов. $T_{1/2}$ ТТГ в плазме составляет примерно 30 минут, а его суточная продукция — около 40–150 мЕд.

У больных с ТТГ-секретирующими опухолями гипофиза в сыворотке часто обнаруживается непропорционально высокое содержание α-субъединицы (см. ниже). Повышенная ее концентрация характерна также для здоровых женщин в постменопаузальном периоде, поскольку в этот период усиливается секреция гонадотропинов.

Регуляция гипофизарной секреции ТТГ

Синтез и секреция ТТГ регулируются в основном двумя факторами: 1) уровнем T_3 в тиреотрофных клетках, от которого зависит экспрессия мРНК ТТГ, ее трансляция и секреция гормона; 2) ТРГ, который регулирует пострансляционное гликозилирование субъединиц ТТГ и опять-таки его секрецию.

Высокие уровни T_4 и T_3 в сыворотке (тиреотоксикоз) ингибируют синтез и секрецию ТТГ, а низкие уровни тиреоидных гормонов (гипотиреоз) стимулируют эти процессы. Ингибирующее влияние на секрецию ТТГ оказывает также ряд гормонов и лекарственных средств (соматостатин, дофамин, бромкриптин и глюкокортикоиды). Снижение секреции ТТГ наблюдается при острых и хронических заболеваниях, причем после выздоровления возможен «эффект отдачи», т. е. повышение секреции этого гормона. Перечисленные выше вещества обычно лишь несколько снижают концентрацию ТТГ в сыворотке, которая остается определимой, тогда как при явном гипертиреозе концентрация ТТГ может падать ниже пределов чувствительности самых современных иммунологических методов.

Нарушения секреции ТРГ и ТТГ могут иметь место при опухолях и других заболеваниях гипоталамуса или гипофиза. Гипотиреоз, обусловленный нарушением функции гипофиза, называют «вторичным», а обусловленный патологией гипоталамуса — «третичным». Дифференциальная диагностика этих состояний рассматривается ниже (см. раздел «Исследование функций щитовидной железы»).

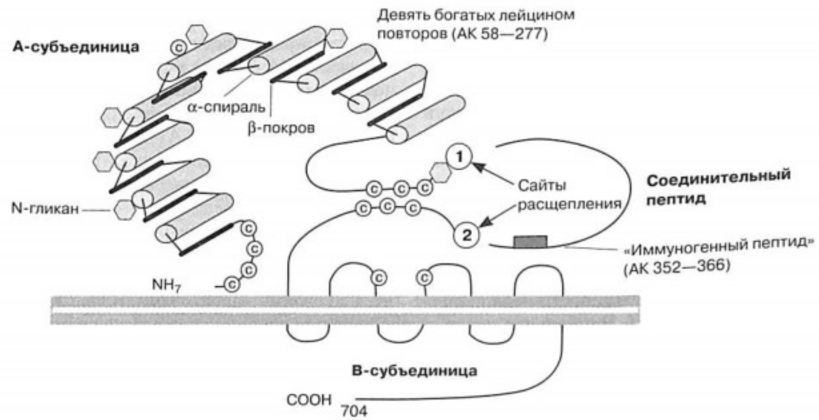


Рис. 18.19. Схематическое изображение рецептора ТТГ. А-субъединица – связывающая лиганд часть рецептора, а В-субъединица – часть, активирующая сигнальные пути. К лигандам, связывающимся с рецептором ТТГ, относятся сам ТТГ, а также тиреостимулирующие и тиреоблокирующие антитела. Рецептор ТТГ может расщепляться в двух сайтах, что приводит к попаданию его А-субъединицы в сыворотку. (*Rapoport B. et al.:* The thyrotropin (TSH)-receptor: interaction with NSH and autoantibodies. Endocr Rev. 1998: 19: 673. Воспроизведено с разрешения.)

Другие стимуляторы и ингибиторы функции щитовидной железы

Фолликулы щитовидной железы окружены густой сетью капилляров, на которых оканчиваются норадренергические волокна верхнего шейного ганглия, а также волокна блуждающего нерва и щитовидных ганглиев, содержащие ацетилхолинэстеразу. Парафолликулярные С-клетки секретируют кальцитонин и пептид, родственный гену кальцитонина (ПРГК). У экспериментальных животных эти и другие нейропептиды влияют на кровоток в щитовидной железе и секрецию тиреоидных гормонов. Кроме того, на рост тиреоцитов и продукцию тиреоидных гормонов влияют такие факторы роста, как инсулин, ИФР-1 и эпидермальный фактор роста, а также аутокринные факторы — простагландины и цитокины. Однако клиническое значение всех этих влияний остается неясным.

Роль гипофизарных и периферических дейодиназ

Основное количество T_3 в тиреотрофах гипофиза и головном мозге образуется в результате дейодирования T_4 под действием 5'-дейодиназы 2-го типа. При гипотиреозе активность этого фермента возрастает, что позволяет некоторое время поддерживать нормальную концентрацию T_3 в мозговых структурах, несмотря на снижение уровня T_4 в плазме. При гипертиреозе активность 5'-дейодиназы 2-го типа снижается, что предохраняет гипофиз и нервные клетки от избыточного действия T_3. В отличие от этого, активность 5'-дейодиназы 1-го типа при гипотиреозе снижается, обеспечивая сохранение T_4, а при гипертиреозе возрастает, ускоряя метаболизм T_4 (см. табл. 18.2).

Ауторегуляция в щитовидной железе

Ауторегуляцию можно определить как способность щитовидной железы адаптировать свою функцию к изменениям доступности йода независимо от гипофизарного ТТГ. Нормальная секреция тиреоидных гормонов сохраняется при колебаниях потребления йодида от 50 мкг до нескольких миллиграмм в сутки. Некоторые эффекты дефицита или избытка йодида рассматривались выше. Основной механизм адаптации к низкому поступлению йодида в организм заключается в увеличении доли синтезируемого T_3, что повышает метаболическую эффективность тиреоидных гормонов. С другой стороны, избыток йодида ингибирует многие функции щитовидной железы, включая транспорт йодида, образование цАМФ, продукцию перекиси водорода, синтез и секрецию тиреоидных гормонов, а также связывание ТТГ и аутоантител с ТТГ-Р. Некоторые из этих эффектов могут опосредоваться образованием в щитовидной железе йодированных жирных кислот. Способность нормальной железы «ускользать» из-под ингибиторных влияний избытка йодида (эффект Вольфа–Чайкова) позволяет сохранять секрецию тиреоидных гормонов при высоком потреблении йодида. Важно отметить, что механизм эффекта Вольфа–Чайкова отличается от механизма терапевтического действия йодида при болезни Грейвса. В последнем случае высокие дозы йодида хронически угнетают эндоцитоз тиреоглобулина и активность лизосомных ферментов, тормозя секрецию тиреоидных гормонов и снижая их концентрацию в крови. Кроме того, фармакологические дозы йодида уменьшают кровоснабжение щитовидной железы, что облегчает хирургические вмешательства на ней. Однако и этот эффект сохраняется короткое время — от 10 суток до 2 недель.

Действие тиреоидных гормонов

1. Рецепторы тиреоидных гормонов и механизмы их действия

Тиреоидные гормоны реализуют свои эффекты двумя основными механизмами: 1) геномные эффекты предполагают взаимодействие T_3 с его ядерными рецепторами, которые регулируют активность генов; 2) негеномные эффекты опосредуются взаимодействием T_3 и T_4 с некоторыми ферментами (например, кальциевой АТФазой, аденилатциклазой, мономерной пируваткиназой), транспортерами глюкозы и белками митохондрий.

Свободные тиреоидные гормоны с помощью специфических переносчиков или путем пассивной диффузии проходят через клеточную мембрану в цитоплазму, а затем в ядро, где T_3 связывается со своими рецепторами. Ядерные рецепторы T_3 принадлежат к суперсемейству ядерных белков, включающему также рецепторы глюко- и минералокортикоидов, эстрогенов, прогестинов, витамина D и ретиноидов (см. рис. 2.13).

У человека рецепторы тиреоидных гормонов (ТР) кодируются двумя генами: *ТРα*, расположенным на хромосоме 17, и *ТРβ*, локализованном на хромосоме 3. В результате альтернативного сплайсинга мРНК, транскрибируемых с каждого из этих генов, образуются по два разных белковых продукта:

ТРα1 и ТРα2 и ТРβ1 и ТРβ2, хотя ТРα2, как полагают, лишен биологической активности (рис. 18.20). ТР всех типов содержат С-концевой лиганд-связывающий и центральный ДНК-связывающий домен с двумя цинковыми пальцами, которые облегчают взаимодействие рецепторов с элементами ДНК, чувствительными к тиреоидным гормонам (ТЧЭ). ТЧЭ расположены в промоторных участках генов-мишеней и регулируют транскрипцию последних (см. рис. 2.12 и 2.13). В разных тканях и на разных стадиях развития синтезируется разное количество тех или иных ТР. Например, головной мозг содержит преимущественно ТРα, печень — ТРβ, а сердечная мышца — оба типа рецепторов. Точечные мутации гена ТРβ, нарушающие строение лиганд-связывающего домена этого рецептора, лежат в основе генерализованной резистентности к тиреоидным гормонам (ГенРТГ). ТЧЭ, с которыми взаимодействуют ТР, обычно представляют собой своеобразные спаренные олигонуклеотидные последовательности (например, AGGTCA) (рис. 18.21). ТР могут связываться с ТЧЭ и в виде гетеродимеров с рецепторами других факторов транскрипции, таких как РХР и рецептор ретиноидных кислот. В опероне ТЧЭ расположены, как правило, перед стартовым сайтом транскрипции кодирующей области генов-мишеней. В случае генов, активируемых тиреоидными гормонами, ТР в отсутствие лиганда образуют связи с корепрессорами [например, корепрессором ядерных рецепторов (NCoR) и «тушителем» эффектов рецепторов ретиноевых кислот и тиреоидных гормонов (SMRT)]. Это приводит к активации деацетилаз гистонов, меняющих местную структуру хроматина, что сопровождается репрессией базальной транскрипции. При связывании ТР с T_3 корепрессорные комплексы распадаются, и ТР образуют комплексы с коактиваторами, способствующими ацетилированию гистонов. Связанные с T_3 ТР присоединяют также другие белки (в частности, белок, взаимодействующий с рецептором витамина D); образующиеся белковые комплексы мобилизуют РНК-полимеразу II и активируют транскрипцию. Экспрессия некоторых генов (например, гена пре-про-ТРГ и генов α- и β-субъединиц ТТГ) под влиянием связанных с T_3 ТР снижается, но молекулярные механизмы таких эффектов изучены хуже. Изменение синтеза отдельных РНК и белков определяет характер реакций разных тканей на действие тиреоидных гормонов (см. рис. 18.21).

Ряд клеточных реакций на тиреоидные гормоны возникает раньше, чем могли бы измениться процессы транскрипции в ядре; кроме того, обнаружено связывание T_4 и T_3 с внеядерными структурами клеток. Все это позволяет предполагать существование негеномных эффектов тиреоидных гормонов. Недавно показано, например, что они связываются с мембранным белком-интегрином αVβ3, который опосредует стимулирующее действие тиреоидных гормонов на МАП-киназный каскад и ангиогенез.

2. Физиологические эффекты тиреоидных гормонов

Влияние T_3 на транскрипцию генов достигает своего максимума через несколько часов или суток. Эти геномные влияния изменяют ряд жизненно важных функций, включая рост тканей, созревание головного мозга, теплопродукцию и потребление

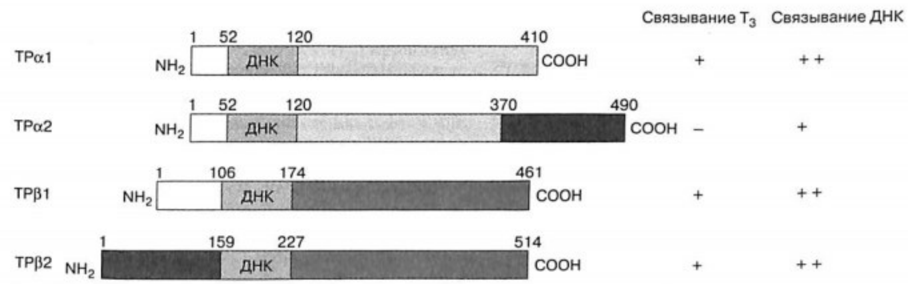


Рис. 18.20. Предполагаемая структура α- и β-рецепторов тиреоидных гормонов. Рецепторные белки содержат три домена: ДНК-связывающий (имеющий очень сходное строение в разных рецепторах), С-концевой T_3-связывающий и N-концевой, который не является необходимым для функции рецептора. Численные величины над каждым доменом означают число аминокислотных остатков. Справа указана способность рецепторов связывать T_3 и тиреоид-чувствительный элемент (ТЧЭ) ДНК. Одинаковая окраска доменов указывает на одинаковую их аминокислотную последовательность. (*Brent G.A.*: The molecular basis of thyroid hormone action. N Engl J Med. 1994; 331: 847. Воспроизведено с разрешения.)

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

кислорода, а также состояние сердца, печени, почек, скелетных мышц и кожи. К негеномным эффектам тиреоидных гормонов относят снижение активности 5'-дейодиназы 2-го типа в гипофизе и активацию транспорта глюкозы и аминокислот в некоторых тканях.

Влияние на развитие плода

Способность щитовидной железы концентрировать йодид и появление ТТГ в гипофизе наблюдаются у плода человека примерно на 11-й неделе беременности. Из-за высокого содержания в плаценте 5-дейодиназы 3-го типа (которая инактивирует большую часть материнских T_3 и T_4) в кровь плода поступает очень малое количество свободных материнских тиреоидных гормонов. Однако они крайне важны для ранних стадий развития головного мозга плода. После 11-й недели беременности развитие плода зависит уже в основном от его собственных тиреоидных гормонов. Некоторая способность плода к росту сохраняется и в отсутствие у него щитовидной железы, но развитие головного мозга и созревание скелета в таких условиях резко нарушаются, что проявляется кретинизмом (умственной отсталостью и карликовостью)[1].

Влияние на потребление кислорода, теплопродукцию и образование свободных радикалов

Рост потребления O_2 под влиянием T_3 отчасти обусловлен стимуляцией Na^+, K^+-АТФазы во всех тканях, за исключением головного мозга, селезенки и яичек. Это вносит свой вклад в повышение основного обмена (общего потребления O_2 в покое) и чувствительности к теплу при гипертиреозе и в противоположные сдвиги при гипотиреозе.

Влияние на сердечно-сосудистую систему

T_3 стимулирует синтез Ca^{2+}-АТФазы саркоплазматического ретикулума, что увеличивает скорость диастолического расслабления миокарда. Под влиянием T_3 возрастает также синтез обладающих большей сократимостью α-изоформ тяжелых цепей миозина, что определяет усиление и систолической функции миокарда. Кроме того, T_3 влияет на экспрессию разных изоформ Na^+, K^+-АТФазы, усиливает синтез β-адренорецепторов и снижает концентрацию

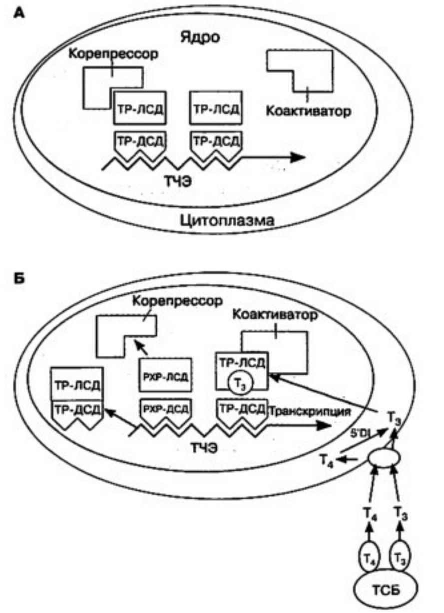


Рис. 18.21. Схема взаимодействия T_3 с рецептором. ***А (неактивная фаза):*** Свободный от лиганда димер ТР в комплексе с корепрессорами связан с ТЧЭ и ингибирует транскрипцию гена. ***Б (активная фаза):*** В крови T_4 и T_3 в основном связаны с белками сыворотки (ТСБ). Свободные гормоны проникают в клетки с помощью специфической транспортной системы. В цитоплазме T_4 под действием 5'-дейодиназы (5'D1) превращается в T_3, который перемещается в ядро. Здесь он связывается с лиганд-связывающим доменом мономера ТР. Это приводит к диссоциации гомодимера ТР, гетеродимеризации его мономера с РХР на ТЧЭ, вытеснению из комплекса корепрессоров и связыванию гетеродимера T_3-ТР/РХР с коактиваторами. Комплекс ТР/коактиваторы активирует транскрипцию генов и синтез белков, что меняет фенотип клетки. ТР-ЛСД – лиганд-связывающий домен ТР; ТР-ДСД – ДНК-связывающий домен ТР; РХР-ДСД – лиганд-связывающий домен ретиноидного Х-рецептора; ТЧЭ – элемент ДНК, чувствительный к тиреоидным гормонам

ингибиторного G-белка (Gi) в миокарде. Учащение сердечных сокращений обусловлено ускорением как деполяризации, так и реполяризации клеток синусового узла под действием T_3. Таким образом, тиреоидные гормоны оказывают положительное инотропное и хронотропное влияние на сердце, что — вместе с повышением его чувствительности к адренергической стимуляции (см. ниже) — определяет тахикардию и увеличение сократимости миокарда при гипертиреозе и противоположные сдвиги при гипотиреозе.

[1] Скрининг новорожденных и заместительная терапия, начатая в раннем детстве, предотвращает развитие этих проявлений. – *Прим. ред.*

Наконец, тиреоидные гормоны снижают периферическое сосудистое сопротивление, и это способствует дальнейшему повышению минутного объема сердца при гипертиреозе.

Влияние на симпатическую нервную систему

Тиреоидные гормоны увеличивают количество β-адренорецепторов в сердце, скелетных мышцах, жировой ткани и на лимфоцитах, а также, возможно, усиливают действие катехоламинов на пострецепторном уровне. Многие клинические проявления тиреотоксикоза отражают повышенную чувствительность к катехоламинам, и β-адреноблокаторы нередко устраняют такие проявления.

Легочные эффекты

Тиреоидные гормоны способствуют сохранению реакций дыхательного центра ствола мозга на гипоксию и гиперкапнию. Поэтому при тяжелом гипотиреозе может иметь место гиповентиляция. Функция дыхательных мышц также регулируется тиреоидными гормонами.

Влияние на кроветворение

Возрастание потребности клеток в O_2 при гипертиреозе обусловливает усиленную продукцию эритропоэтина и ускорение эритропоэза. Однако из-за более быстрого разрушения эритроцитов и гемодилюции показатель гематокрита обычно не увеличивается. Под влиянием тиреоидных гормонов в эритроцитах возрастает содержание 2,3-дифосфоглицерата, что ускоряет диссоциацию оксигемоглобина и увеличивает доступность O_2 для тканей. Гипотиреоз характеризуется противоположными сдвигами.

Влияние на желудочно-кишечный тракт

Тиреоидные гормоны усиливают перистальтику кишечника, что приводит к учащению дефекаций при гипертиреозе. При гипотиреозе, напротив, прохождение пищи по кишечнику замедляется и возникает запор.

Влияние на кости

Тиреоидные гормоны стимулируют кругооборот костной ткани, ускоряя резорбцию костей и (в меньшей степени) остеогенез. Поэтому при гипертиреозе развивается гиперкальциурия и (реже) гиперкальциемия. Кроме того, хронический гипертиреоз может сопровождаться клинически значимой потерей минерального вещества костной ткани.

Нервно-мышечные эффекты

При гипертиреозе ускоряется кругооборот белка, и его содержание в скелетных мышцах снижается. Это приводит к характерной для данного заболевания проксимальной миопатии. Тиреоидные гормоны увеличивают также скорость сокращения и расслабления скелетных мышц, что клинически проявляется при гипертиреозе гиперрефлексией, а при гипотиреозе — замедлением фазы расслабления глубоких сухожильных рефлексов. Для гипертиреоза типичен также тонкий тремор пальцев рук. Выше уже отмечалось, что тиреоидные гормоны необходимы для нормального развития и функционирования ЦНС, и недостаточность щитовидной железы у плода приводит к тяжелой умственной отсталости[1]. У взрослых людей при гипертиреозе наблюдается гиперактивность и суетливость, тогда как у больных гипотиреозом — медлительность и апатия.

Влияние на липидный и углеводный обмен

При гипертиреозе ускоряется как гликогенолиз, так и глюконеогенез в печени, а также всасывание глюкозы в желудочно-кишечном тракте. Поэтому гипертиреоз затрудняет контроль гликемии у больных, одновременно страдающих сахарным диабетом. Тиреоидные гормоны ускоряют как синтез, так и распад холестерина. Последний эффект связан в основном с увеличением печеночных рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и ускорением клиренса ЛПНП. При гипотиреозе уровни общего холестерина и холестерина ЛПНП, как правило, повышены. Ускоряется также липолиз, в результате чего в плазме возрастает содержание свободных жирных кислот и глицерина.

Эндокринные эффекты

Тиреоидные гормоны изменяют продукцию, регуляцию секреции и метаболический клиренс многих других гормонов. У детей с гипотиреозом нарушается секреция гормона роста, что замедляет рост тела в длину. Гипотиреоз может задерживать и половое развитие, нарушая секрецию ГнРГ и гонадотропинов. Однако при первичном гипотиреозе иногда наблюдается преждевременное половое развитие, обусловленное, вероятно, взаимодействием очень больших количеств ТТГ с рецепторами

[1] Своевременное выявление врожденного гипотериоза (скрининг новорожденных) помогает предотвратить развитие таких нарушений. – *Прим. ред.*

гонадотропинов. У некоторых женщин с гипотиреозом развивается гиперпролактинемия. Характерны меноррагия (длительные и тяжелые маточные кровотечения), ановуляция и бесплодие. При гипотиреозе ослабляется реакция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на стресс, что несколько компенсируется замедлением метаболического клиренса кортизола. Восстановление эутиреоза в таких случаях может приводить к надпочечниковой недостаточности, так как клиренс кортизола ускоряется, а его резервы остаются сниженными.

При гипертиреозе у мужчин возможно развитие гинекомастии, обусловленной ускоренной ароматизацией андрогенов с образованием эстрогенов и повышенным уровнем глобулина, связывающего половые гормоны. Может нарушаться и гонадотропная регуляция овуляции и менструального цикла, что приводит к бесплодию и аменорее. Восстановление эутиреоза, как правило, устраняет все эти эндокринные расстройства.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ КОЛЕБАНИЯ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Функция щитовидной железы у плода

До того как у плода начнет функционировать собственная щитовидная железа, развитие его нервной системы целиком зависит от материнских тиреоидных гормонов. На 11-й неделе беременности у плода формируется гипофизарная портальная система и появляются ТТГ и ТРГ. Примерно в это же время щитовидная железа плода начинает поглощать йод. Секреция тиреоидных гормонов начинается, вероятно, в середине беременности (на 18–20-й неделе). Уровень ТТГ быстро нарастает, достигая максимума на 24–28-й неделе внутриутробного развития, а содержание T_4 становится максимальным на 35–40-й неделе. На протяжении всей беременности концентрация T_3 в сыворотке плода остается низкой, так как T_4 превращается в основном в $рT_3$ под действием плацентарной дейодиназы 3-го типа. Сразу после рождения уровни ТТГ, T_4 и T_3 резко возрастают, а концентрация $рT_3$ падает. В течение первого месяца жизни все эти показатели постепенно нормализуются.

Функция щитовидной железы при беременности

Во время беременности меняются многие показатели функции щитовидной железы. Увеличивается выведение йодида с мочой. В регионах с недостаточным потреблением йодида это может приводить к развитию у беременных зоба или даже гипотиреоза. Эстрогены способствуют гликозилированию ТСГ в печени, что замедляет его метаболический клиренс, обусловливая повышение уровня в сыворотке. Поэтому при беременности увеличивается общее содержание в сыворотке T_4 и (хотя и в меньшей степени) T_3. Некоторое увеличение размеров щитовидной железы связано с повышением уровня ХГЧ, который является слабым агонистом рецепторов ТТГ. Содержание ХГЧ достигает максимума примерно на 12-й неделе беременности, что сопровождается временным повышением уровня свободного T_4 в сыворотке и некоторым снижением концентрации ТТГ. Резкое повышение уровня ХГЧ (наблюдаемое при пузырном заносе или хориокарциноме) может быть причиной явного гипертиреоза.

Продукция тиреоидных гормонов щитовидной железой плода требует трансплацентарного переноса йодида от матери. Однако большие количества йодида могут снижать функцию щитовидной железы плода и способствовать развитию зоба, затрудняющего роды. У женщин с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы проходящие через плаценту тиреостимулирующие или тиреоблокирующие антитела могут нарушать функцию щитовидной железы плода. Плацента проницаема и для антитиреоидных средств (ПТУ и тиамазола), которые в больших дозах угнетают функцию щитовидной железы плода (см. гл. 17).

Изменения функции щитовидной при старении

Скорость кругооборота T_4, наиболее высокая у детей, с возрастом уменьшается и после полового созревания стабилизируется. Однако после 60 лет она вновь начинает снижаться. Метаболический клиренс T_4 у пожилых людей может замедляться почти на 50%, и поэтому лечение гипотиреоза в этом возрасте требует меньших доз T_4.

Влияние острых и хронических заболеваний на функцию щитовидной железы (синдром эутиреоидной патологии)

Острые и хронические заболевания сопровождаются рядом резких изменений показателей функции щитовидной железы. Чаще и раньше всего нарушается превращение T_4 в T_3, что приводит к снижению уровня T_3 в сыворотке. Содержание $рT_3$ при этом возрастает в результате замедления

его превращения в T_2 и некоторого ускорения образования из T_4. Такого рода процессы характерны для физиологии плода, но происходят также при дефиците калорий (истощении, голодании и нервной анорексии) и при различных острых и хронических заболеваниях (табл. 18.3). В патогенезе этого «синдрома низкого T_3» участвуют цитокины (например, фактор некроза опухолей), секретируемые воспалительными клетками и ингибирующие 5'-дейодиназу 1-го типа. Аналогичным эффектом обладают и некоторые лекарственные средства — кортикостероиды, амиодарон, йодированные вещества, применяемые при холецистографии, ПТУ и пропранолол. Вначале снижение уровня T_3 обычно регистрируется на фоне нормального или (реже) несколько сниженного содержания общего и свободного T_4 в сыворотке (рис. 18.22), но с утяжелением состояния больного концентрация общего и свободного T_4 также уменьшается. Такая гипотироксинемия может иметь несколько причин. При некоторых заболеваниях (например, нефрозе или тяжелом поражении печени) снижается содержание ТСГ. Может играть роль и увеличение концентрации свободных жирных кислот в плазме, которые вытесняют T_4 из связи с ТСГ, а свободный T_4 по механизму обратной связи тормозит секрецию ТТГ, в результате чего создается новое равновесие с низким уровнем общего T_4. Ингибировать секрецию ТТГ могут и цитокины, содержание которых в крови возрастает при тяжелых заболеваниях, а также дофамин или кортикостероиды, часто применяемые для лечения больных, находящихся в критическом состоянии. Наконец, при тяжелых заболеваниях ускоряется клиренс T_4. Все эти факторы могут определять снижение уровня общего и $свT_4$, регистрируемое иммунологическими методами и по поглощению T_3 смолой. Однако уровень $свT_4$, определяемый методом равновесного диализа, обычно оказывается нормальным у большинства, хотя и не у всех, больных. Не исключено поэтому, что снижение концентрации $свT_4$ при ее определении с помощью коммерческих наборов является артефактом.

Таблица 18.3. Состояния и факторы, замедляющие превращение T_4 в T_3

1. Внутриутробное развитие
2. Ограничение калорий
3. Болезни печени
4. Тяжелые системные заболевания
5. Лекарственные вещества
Пропилтиоурацил
Глюкокортикоиды
Пропранолол (слабый эффект)
Йодированные рентгеноконтрастные вещества (иопановая кислота, натриевая соль иоподовой кислоты)
Амиодарон
6. Дефицит селена

Перечисленные изменения показателей функции щитовидной железы создают две проблемы для клинициста. Во-первых, синдром эутиреоидной патологии не всегда легко отличить от центрального

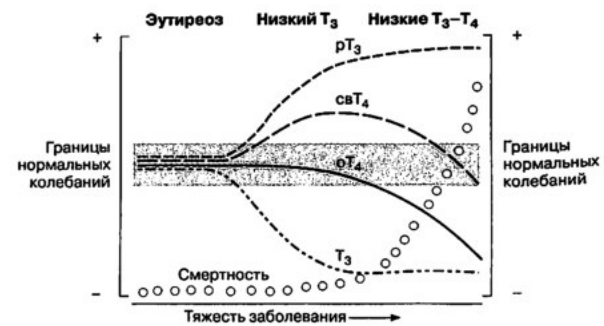


Рис. 18.22. Схематическое изображение сдвигов в уровне тиреоидных гормонов в сыворотке по мере нарастания тяжести внетиреоидных заболеваний. Снижение концентраций общего ($оT_4$) и свободного ($свT_4$) T_4 в сыворотке сопровождается быстрым увеличением смертности больных. (*Nicoloff J.T.:* Abnormal measurements of nonendocrine illness. In: Medicine for the Practicing Physician. 2nd ed. Hurst J.W. [editor]. Butterworth-Heinemann, 1991. Воспроизведено с разрешения.)

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

гипотиреоза; уровни T_4 и ТТГ снижены в обоих случаях. Важное значение при этом имеют анамнестические данные о заболеваниях гипофиза или щитовидной железы, травмах головы или хирургических операциях, а также клинические признаки гипопитуитаризма (например, маленькие яички у мужчин). Определенную помощь оказывают и лабораторные исследования. Уровень свT_4 в сыворотке при его определении методом равновесного диализа у больных с синдромом эутиреоидной патологии, как правило, остается нормальным. Повышенный уровень ФСГ в сыворотке у женщин в постменопаузальном периоде свидетельствует о сохранности, по меньшей мере, одной из функций гипофиза. При тяжелых системных заболеваниях не следует ожидать снижения концентрации кортизола в сыворотке. Если она нормальна или повышена, то поражения гипоталамуса или гипофиза крайне маловероятны. Однако иногда решение вопроса требует срочной визуализации гипоталамуса или гипофиза. Выздоровление больных обычно сопровождается нормализацией показателей функции щитовидной железы, но иногда возникает временный «эффект отдачи»: повышение уровня ТТГ в сыворотке, что можно спутать с гипотиреозом. В таких случаях (когда клинические признаки гипотиреоза отсутствуют) не следует сразу назначать тиреоидные гормоны; лучше выждать несколько недель и провести повторные исследования.

Второй вопрос заключается в том, требует ли синдром эутиреоидной патологии лечения тиреоидными гормонами. Многие изменения при тяжелых заболеваниях могут напоминать гипотиреоз (гипотермия, нарушенное восприятие действительности, нарушения функций легких и миокарда, гипонатриемия). Одни авторы полагают, что в таких случаях имеет место внутриклеточный дефицит тиреоидных гормонов и их введение могло бы оказаться полезным. С другой стороны, такие изменения тиреоидного статуса могут представлять собой приспособительные реакции, направленные на снижение потребности в кислороде и ограничение распада белка. В этом случае лечение тиреоидными гормонами может быть вредным для организма. Клинические исследования и эксперименты на животных не выявили какого-либо положительного эффекта от применения тиреоидных гормонов при системных заболеваниях. Хотя этот вопрос остается открытым, в настоящее время принято воздерживаться от лечения тиреоидными гормонами до биохимического подтверждения истинного гипотиреоза.

АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Аутоиммунные процессы играют роль в патогенезе многих заболеваний щитовидной железы (болезни Грейвса, тиреоидита Хашимото, послеродового тиреоидита и некоторых форм дисфункции щитовидной железы у новорожденных). В механизмах иммунологической защиты от чужеродных веществ и раковых клеток участвуют макрофаги, которые поглощают и процессируют чужеродный материал и экспрессируют его пептидные фрагменты на своей поверхности в комплексе с антигенами HLA класса II. Этот комплекс распознается рецептором $CD4^+$ Т-клеток-хелперов, которые секретируют цитокины, в частности ИЛ-2. Цитокины усиливают иммунологическую реакцию, активируя Т-клетки и индуцируя их деление, повышая киллерную активность $CD8^+$ Т-клеток и стимулируя образование В-клетками антител против чужеродного антигена. Устранение последнего приводит к затуханию иммунологической реакции под влиянием $CD8^+$ супрессорных Т-клеток (см. гл. 3).

Возможность повреждения щитовидной железы иммунологическими реакциями не вызывает сомнений. Иммунизация мышей тканью щитовидной железы с адъювантом Фрейнда приводит к развитию у животных тиреоидита. В сыворотке больных тиреоидитом присутствуют аутоантитела к тиреоглобулину, а при болезни Грейвса — длительно действующий тиреоидный стимулятор, который, как выяснилось позднее, представляет собой аутоантитело к рецептору ТТГ.

Тремя основными антигенами щитовидной железы являются тиреоглобулин, ТПО и ТТГ-Р. Сывороточные антитела к этим антигенам служат маркерами аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, но центральную роль в патогенезе таких заболеваний играют опосредованные Т-клетками иммунные реакции. Тиреоциты способны поглощать антигены (например, тиреоглобулин) и при стимуляции цитокинами (интерфероном-γ) экспрессировать на своей поверхности молекулы класса II (например, HLA-DR4), которые представляют антигены Т-лимфоцитам. Помимо этого, развитие аутоиммунной реакции против щитовидной железы требует костимуляторных сигналов от антигенпредставляющих клеток. Одна из гипотез заключается в том, что процесс инициируется чужеродными антигенами (например, инфекционными агентами), антитела против которых перекрестно реагируют

с собственными антигенами щитовидной железы. Однако существует и генетическая предрасположенность к аутоиммунным заболеваниям щитовидной железы. Так, при болезни Грейвса у лиц белой расы с высокой частотой обнаруживаются антигены HLA-B8 и HLA-DR3, у китайцев — HLA-Bw46 и HLA-B5, а у афроамериканцев — HLA-B17. Атрофический тиреоидит у белых ассоциирован с HLA-B8, а зобный тиреоидит Хашимото — с HLA-DR5. Предполагается, что в основе аутоиммунных заболеваний щитовидной железы лежит генетически обусловленный дефект антигенспецифических супрессорных Т-лимфоцитов.

Повышенная частота аутоиммунных заболеваний щитовидной железы у женщин после полового созревания, менопаузы и после родов указывает на роль женских половых гормонов в патогенезе этих заболеваний. Высокое потребление йода может обусловить большее йодирование тиреоглобулина с увеличением его иммуногенности, что также могло бы способствовать развитию аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Терапевтические дозы лития, применяемые при маниакально-депрессивных расстройствах, могут нарушать функцию супрессорных Т-лимфоцитов и тем самым опять-таки провоцировать развитие аутоиммунных заболеваний щитовидной железы.

ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТОЯНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЕЕ ФУНКЦИИ

Высокая частота дисфункций щитовидной железы и неопластических процессов в ней делает необходимой оценку ее состояния врачами практически любой специальности. Педиатры проводят скрининг новорожденных на врожденный гипотиреоз, терапевты предполагают дисфункцию щитовидной железы при неспецифических жалобах больного, акушеры-гинекологи думают об этом при жалобах на бесплодие, хирурги имеют дело с узлами щитовидной железы. Не составляют исключения также кардиологи, гастроэнтерологи, невропатологи, психиатры и офтальмологи.

Следует рассмотреть несколько уровней лабораторных и лучевых исследований состояния щитовидной железы:

1. Клиницист, практически уверенный в нормальной ее функции у данного больного, все же хочет подтвердить свое мнение. Для этого лучше всего использовать высокочувствительные (т. е. дающие мало ложноотрицательных результатов) и недорогие методы (например, определение концентрации ТТГ в сыворотке для исключения гипер- или гипотиреоза).

2. При более обоснованных подозрениях на патологию щитовидной железы (при соответствующих клинических признаках или аномальных результатах обычных лабораторных исследований) необходимо использование еще более чувствительных методов, позволяющих оценить тяжесть и выяснить причину нарушения ее функции. Например, у больного с гипотермией, спутанностью сознания, периорбитальными отеками и гиперхолестеринемией одновременное определение концентраций ТТГ и свT_4 в сыворотке позволяет исключить или подтвердить гипотиреоз, а в последнем случае получить указания на локализацию патологического процесса (в гипоталамо-гипофизарной системе или в самой щитовидной железе).

3. Когда дисфункция щитовидной железы клинически очевидна и подтверждена биохимическими исследованиями первой линии, нередко приходится использовать более сложные методы для выяснения причины патологии и разработки плана лечения больных. Например, у женщин с послеродовым тиреотоксикозом может потребоваться дополнительное определение уровня T_3, титра тиреостимулирующих иммуноглобулинов (ТСИ) в сыворотке и исследование поглощения радионуклидов щитовидной железой. Результаты таких исследований позволяют отличить болезнь Грейвса от послеродового тиреоидита, что крайне важно для выбора средств лечения.

ТИРЕОИДНЫЕ ГОРМОНЫ В КРОВИ

Концентрация ТТГ в сыворотке

Поскольку причиной дисфункции щитовидной железы обычно является ее собственная патология, для подтверждения этого чаще всего определяют концентрацию ТТГ в сыворотке. Чувствительность гипоталамо-гипофизарной системы к избытку или недостатку тиреоидных гормонов настолько высока, что таким путем можно обнаружить как первичный гипотиреоз, так и тиреотоксикоз (будь-то эндогенный или вызванный приемом экзогенных тиреоидных гормонов). Больше того, определение уровня ТТГ в сыворотке позволяет выявить даже легкие нарушения функции щитовидной

железы, когда концентрации тиреоидных гормонов остаются в пределах широких нормальных колебаний (субклинические гипо- или гипертиреоз). Рисунки 18.23А и 18.23Б иллюстрируют обратную логарифмическую зависимость между концентрациями ТТГ и свT_4 в сыворотке в различных ситуациях. Для диагностики тиреотоксикоза необходимо использовать чувствительные методы определения ТТГ (т.е. позволяющие отличить низкие его концентрации от неопределимых). Согласно рекомендациям Национальной академии клинической биохимии (США), нижняя граница чувствительности метода определения ТТГ должна быть меньше 0,02 мЕд/л. Для оценки и сравнения разных методов лучше ориентироваться на этот количественный критерий, чем на торговые маркировки типа «метод третьего поколения» или «сверхчувствительный».

Для определения ТТГ (равно как T_4 и T_3) в пробах сыворотки используют в основном два типа иммунологического анализа: иммунометрический (ИМА) и радиоиммунологический (РИА). При ИМА (или методе «сэндвича») антитела (обычно мышиные моноклональные) к одному из эпитопов молекулы ТТГ фиксированы на твердой фазе, а вторые моноклональные антитела, связывающие другой эпитоп ТТГ, метятся радиоактивным изотопом, ферментом, флуоресцирующей или люминисцирующей меткой. Остаток несвязанных меченых антител отмывается. В этом случае концентрация ТТГ пропорциональна интенсивности сигнала, генерируемого меткой. При РИА же небольшие количества радиоактивного ТТГ добавляют в пробу сыворотки, и они конкурируют за связывание с первыми антителами (например, кроличьими поликлональными

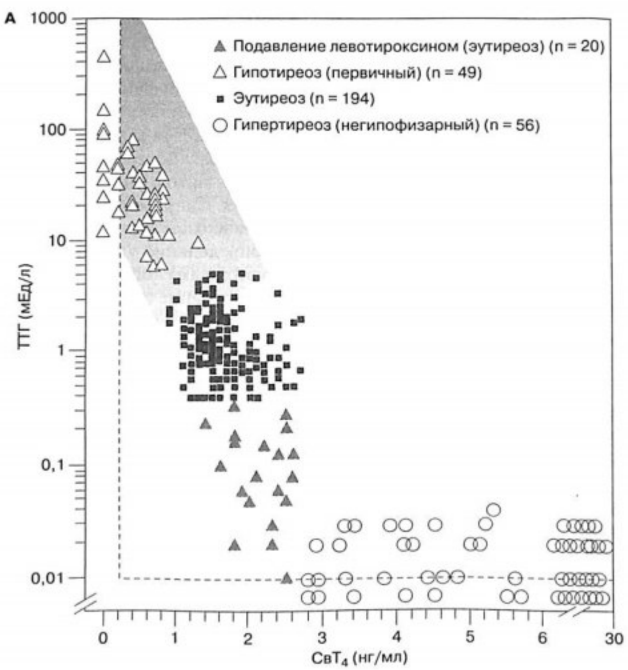


Рис. 18.23. ***А:*** Зависимость между уровнем свободного тироксина (свT_4), определяемым методом диализа, и $\log_{10}$ концентрации ТТГ в сыворотке у лиц с эу-, гипер- и гипотиреозом, а также эутиреозом на фоне подавления секреции ТТГ левотироксином. Обратите внимание, что при изменении уровня T_4 на каждую единицу содержание ТТГ меняется в логарифмической зависимости (*см. продолжение на с. 327*)

антителами к ТТГ человека). Затем весь связанный с антителами ТТГ отделяют в супернатанте от свободного меченого с помощью вторых антител (например, козьего антикроличьего иммуноглобулина), полиэтиленгликоля или стафилококкового протеина А. В этом случае концентрация ТТГ в пробе сыворотки обратно пропорциональна активности метки. РИА ТТГ, как правило, менее чувствителен и используется реже, чем ИМА.

В редких случаях, когда имеются убедительные основания подозревать гипотиреоз, а также в некоторых других обстоятельствах, определение одного только ТТГ недостаточно для установления диагноза (табл. 18.4). Например, при гипотиреозе, обусловленном опухолью гипофиза, уровень ТТГ в сыворотке не повышен, а чаще снижен или нормален. Поэтому для подтверждения или исключения диагноза необходимо одновременно с ТТГ определять содержание свT_4 в сыворотке. Диагноз центрального гипотиреоза подтверждается также пробой с ТРГ. В этом случае уровень ТТГ определяют в сыворотке крови, взятой до и через 30 и 60 минут после внутривенного введения 200 мкг ТРГ. Отсутствие существенного подъема концентрации ТТГ (например, при его максимальном уровне < 7 мЕд/л) указывает либо на поражение гипоталамуса или гипофиза, либо на подавление реакции ТТГ экзогенными тиреоидными гормонами. У больных с гипоталамическим (третичным) гипотиреозом может наблюдаться относительно слабый или

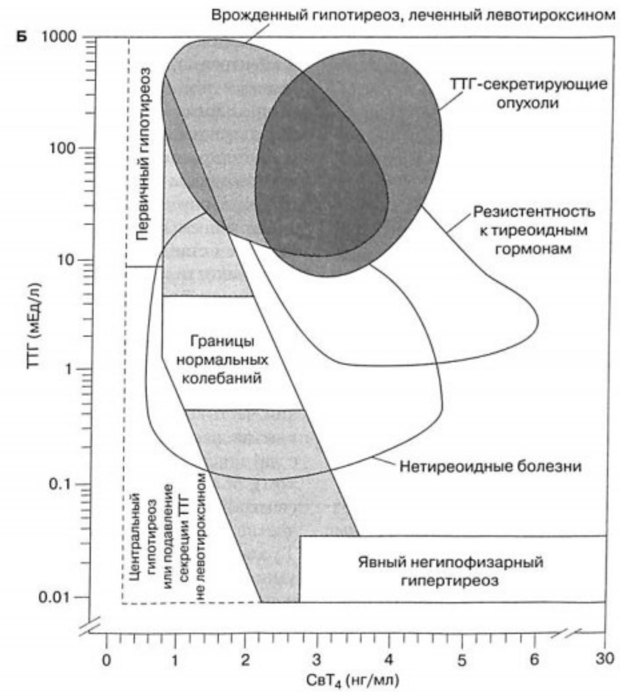


Рис. 18.23. *(продолжение)* ***Б:*** Зависимость между уровнем свT_4, определяемым методом диализа, и $\log_{10}$ концентрации ТТГ у здоровых людей и больных с различными патологическими состояниями, включая первичный гипотиреоз, центральный гипотиреоз, снижение секреции ТТГ не под влиянием левотироксина, врожденный гипотиреоз, леченный левотироксином, ТТГ-секретирующие опухоли, резистентность к тиреоидным гормонам, нетиреоидные заболевания и негипофизарный гипертиреоз. (*Kaptein E.M.:* Clinical applications of free thyroxone determinations. Clin Lab Med. 1993; 13: 654. Воспроизведено с разрешения.)

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

запаздывающий подъем уровня ТТГ. Еще одной причиной обманчиво низкой концентрации ТТГ в сыворотке является применение кортикостероидов или дофамина, которые ингибируют секрецию этого гормона (см. табл. 18.4).

Таблица 18.4. Причины неадекватных изменений концентрации ТТГ в сыворотке[1]

Клинический гипертиреоз
ТТГ-секретирующая аденома гипофиза
Изолированная гипофизарная резистентность к тиреоидным гормонам
Клинический гипотиреоз
Центральный (гипофизарный или гипоталамический) гипотиреоз
Ранее подавленная секреция ТТГ (например, после недавнего лечения гипертиреоза)
Клинический эутиреоз
Системные заболевания (↓ в острой стадии, ↑ во время выздоровления)
Генерализованная резистентность к тиреоидным гормонам
Погрешности методов определения
Антитела к ТТГ
Антитела к мышиному иммуноглобулину
Лекарственные вещества: дофамин, добутамин, глюкокортикоиды

[1] «Неадеватность» означает отсутствие обычных реципрокных отношений между уровнями ТТГ и свободных тиреоидных гормонов в сыворотке.

Второе ограничение диагностической значимости уровня ТТГ связано с возможностью его повышения в отсутствие первичного гипотиреоза (см. табл. 18.4).

Концентрации T_4 и T_3 в сыворотке

Для определения концентраций общих и свободных (несвязанных) T_4 и T_3 используют различные автоматизированные системы. Явная дисфункция щитовидной железы достаточно точно подтверждается результатами определения уровня общих тиреоидных гормонов в сыворотке. Однако при изменении концентрации или сродства связывающих белков плазмы результаты таких определений могут оказаться как ложноположительными, так и ложноотрицательными. Например, у беременных женщин с повышенной под влиянием эстрогенов концентрацией ТСГ при определении одного только общего T_4 можно ошибочно диагностировать гипертиреоз или пропустить первичный гипотиреоз. Если же результаты определения уровня общего T_4 сопоставлять с концентрацией ТТГ, то диагностическая точность таких определений резко возрастает.

Содержание свT_4 можно определять методами ИМА или равновесного диализа, а также оценивать по индексу свободного тироксина (ИСТ), иначе называемому «отношением связывания тиреоидных гормонов» (ОСТГ). Один из подходов к определению свT_4 заключается в добавлении к сыворотке следовых количеств аналога T_4, который конкурирует с эндогенным T_4 за связывание со специфическими антителами, но не с белками плазмы. Таким способом можно достаточно точно отличить сдвиги, обусловленные дефектами ТСГ, от истинных изменений концентрации свT_4. Однако на результаты таких определений в какой-то степени все же влияют колебания уровня общего T_4; при дисальбуминемической гипертироксинемии показатели концентрации свT_4 могут оказаться завышенными. Тем не менее в большинстве случаев эти автоматизированные методы вполне пригодны и широко используются в настоящее время.

Метод равновесного диализа предполагает разделение пробы сыворотки и буфера пористой мембраной, пропускающей только св T_4, с последующим определением T_4 в диализате. Этот метод считается «золотым стандартом» определения свT_4, но из-за трудоемкости и относительно высокой стоимости он используется лишь в некоторых специальных случаях.

При оценке концентрации свT_4 по ИСТ вначале с помощью ИМА определяют содержание общего T_4, затем добавляют в пробу меченый йодтиронин, часть которого связывается с белками плазмы, а остающаяся свободной часть взаимодействует с матриксом (смолой, древесным углем или тальком), обладающим практически неограниченной связывающей емкостью для мелких молекул. В качестве метки часто используют радиоактивный T_3, хотя можно и меченый T_4. ИСТ рассчитывают, умножая концентрацию общего T_4 на процент меченого T_3, связанного с матриксом («поглощение T_3»). Важно подчеркнуть, что речь идет именно о добавленном меченом T_3, а не об уровне эндогенного T_3 в пробе сыворотки.

Следует помнить, что концентрация свT_4 может меняться не только при истинном гипер- или гипотиреозе, но и при некоторых других состояниях. Этот показатель бывает повышенным у больных с нетиреоидными заболеваниями, при определенных дефектах связывающих белков плазмы (например, при семейной дисальбуминемической гипертироксинемии), а также при использовании средств, нарушающих превращение T_4 в T_3 (например, йодированных рентгеноконтрастных веществ, амиодарона, глюкокортикоидов, пропранолола) (см. табл. 18.1). Нормальный уровень ТТГ в сыворотке в таких случаях позволяет исключить истинный гипертиреоз. И наоборот, при некоторых эутиреоидных состояниях концентрация свT_4 может быть сниженной. Например, такие противоэпилептические средства, как фенитоин и карбамазепин, снижают содержание общего и свT_4 за счет ускорения его распада и торможения секреции ТТГ. Однако нормальный уровень ТТГ в сыворотке и нормальная концентрация свT_4, определяемая методом равновесного диализа, свидетельствуют об эутиреоидном состоянии таких больных.

Методами ИМА можно определять также концентрации общего и свT_3. Определение уровня T_3 в сыворотке показано в следующих случаях: 1) для выявления больных с T_3-токсикозом (случаи гипертиреоза, при которых повышается содержание только T_3, но не T_4); 2) для полной характеристики тяжести гипертиреоза и оценки эффективности терапии; 3) в качестве вспомогательного дифференциально-диагностического показателя при гипертиреозе. Поскольку при болезни Грейвса и у некоторых больных с токсическим узловым зобом секретируется преимущественно T_3, отношение T_3/T_4 (нг%/мкг%) в таких случаях, как правило, превышает 20.

По концентрации T_3 в сыворотке нельзя диагностировать гипотиреоз, так как при легком или умеренном первичном гипотиреозе она часто остается нормальной (под влиянием ТТГ увеличивается доля секретируемого щитовидной железой T_3). T_3 связывается с ТСГ, и поэтому его общая концентрация в сыворотке зависит от уровня ТСГ (хотя и в меньшей степени, чем концентрация общего T_4) (табл. 18.5). Содержание свT_3 можно определять методами ИМА или (более точно) методом равновесного диализа.

Уровень рT_3 можно определять методами РИА. Его концентрация в сыворотке взрослого человека составляет примерно треть от концентрации общего T_3. Однако показания к определению этого соединения практически отсутствуют. Раньше полагали, что по его уровню можно отличить гипотиреоз от нетиреоидных заболеваний, но это оказалось не так.

Содержание тиреоглобулина определяют методами ИМА или РИА, чувствительность которых в настоящее время достигает 0,1 нг/мл. Определение тиреоглобулина показано в двух случаях: 1) для обнаружения остатков или рецидива рака щитовидной железы (папиллярного, фолликулярного или из клеток Гюртле) после тиреоидэктомии (см. раздел, посвященный раку щитовидной железы); 2) для отличия тиреотоксикоза, обусловленного экзогенными тиреоидными гормонами (уровень тиреоглобулина снижен), от любых форм эндогенного тиреотоксикоза (уровень тиреоглобулина повышен или нормален). По уровню тиреоглобулина в сыворотке отличить злокачественные узлы щитовидной железы от доброкачественных невозможно.

Таблица 18.5. Типичные показатели кинетики йодтиронинов у человека при эутиреозе

Показатель	T_4	T_3	рT_3
Уровень в сыворотке			
Общий, мкг% (нмоль/л)	8 (103)	0,12 (1,84)	0,04 (0,51)
Свободный, нг% (пмоль/л)	1,5 (19)	0,28 (4,3)	0,24 (3,69)
Общее содержание в организме, мкг (нмоль)	800 (1023)	46 (70,7)	40 (61,5)
Объем распределения (л)	10	38	98
Скорость метаболического клиренса (СМК) (л/сут)	1	22	90
Скорость продукции (исчезновения). СМК × концентрацию в сыворотке, мкг/сут (нмоль/сут)	80 (103)	26 (34)	36 (46)
Период полужизни в плазме ($t_{1/2}$) (сут)	7	1	0,2

(T_4: мкг% × 12,87 = нмоль/л; T_3: мкг% x 15,38 = нмоль/л)

При использовании современных иммунологических методов определения тиреоглобулина не исключены погрешности. Наиболее важная из них связана с возможным присутствием аутоантител к тиреоглобулину в сыворотке больного, что обычно обусловливает заниженные результаты ИМА и завышенные результаты РИА.

ОЦЕНКА МЕТАБОЛИЗМА ЙОДА И БИОСИНТЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Исследование захвата радионуклидов щитовидной железой (особенно в сочетании с ее сканированием) способствует дифференциальной диагностике разных форм тиреотоксикоза. По захвату радиоактивного йода можно in vivo оценить долю йода, поглощаемую щитовидной железой, и его кругооборот в железе. Оптимальным изотопом для этой цели является ^{123}I, $t_{1/2}$ которого составляет всего 13 часов, энергия рентгеновского излучения — 28 кэВ, энергия γ-излучения — 159 кэВ, а ткани не поражаются β-частицами. Вводят внутрь ^{123}I или (если он недоступен) малую дозу ^{131}I и через 4 или 6 и 24 часа с помощью сцинтилляционного счетчика определяют радиоактивность над щитовидной железой (рис. 18.24). Доля поглощаемого железой радиоактивного йода (ПРЙ) зависит от уровня йодида в диете. В странах с относительно высоким потреблением йодида нормальные показатели ПРЙ через 6 часов колеблются в пределах 5–15%, а через 24 часа — 8–30%, тогда как в регионах с низким потреблением йодида и высокой распространенностью эндемического зоба ПРЙ через 24 часа может достигать 60–90%.

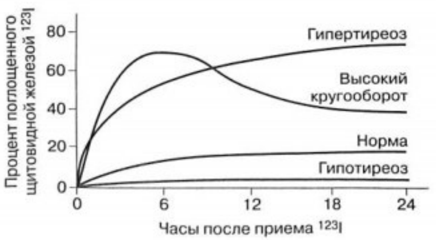


Рис. 18.24. Типичные кривые поглощения радиоактивного йода за 24 часа в норме и при заболеваниях щитовидной железы. При низком содержании йода в диете или при нарушении синтеза тиреоидных гормонов наблюдается кривая «высокого кругооборота»

При гипертиреоидной болезни Грейвса ПРЙ за 24 часа значительно возрастает (до 40–95%), хотя в случае очень высокого кругооборота йодида этот показатель может быть ниже, чем через 6 часов (см. рис. 18.24). В меньшей степени ПРЙ за 24 часа повышено и при токсическом узловом зобе (30–70%). В ряде случаев тиреотоксикоз регистрируется на фоне низкого ПРЙ. Это наблюдается при подостром и лимфоцитарном (послеродовом) тиреоидите, когда из щитовидной железы в кровь поступают ранее сформированные запасы тиреоидных гормонов («спонтанно разрешающийся тиреотоксикоз»), а также при введении избыточных количеств экзогенных тиреоидных гормонов (ятрогенный или «искусственный» тиреотоксикоз) или йодида (например, с амиодароном или рентгеноконтрастными средствами). Низкая радиоактивность над передней поверхностью шеи регистрируется при тиреотоксикозе и тогда, когда его причиной является избыточная продукция гормонов эктопической тиреоидной тканью (в корне языка, средостении или в яичниках), а также метастазами рака щитовидной железы после тотальной тиреоидэктомии.

Иногда для проверки автономности функционирования щитовидной железы проводят супрессивную пробу с T_3. У здорового человека прием T_3 (75–100 мкг в день в дробных дозах на протяжении 5 дней) приводит к снижению ПРЙ за 24 часа более чем на 50% от исходного. Отсутствие снижения ПРЙ указывает на автономность функции щитовидной железы, характерной для болезни Грейвса или «горячих» узлов.

В редких случаях определение ПРЙ сочетают с пробой с перхлоратом для выявления нарушенной органификации йодида. Перхлорат ($KClO_4$) ингибирует натрий-йодидный симпортер, что блокирует поступление йодида в щитовидную железу и приводит к истечению из нее ранее поглощенного, но еще не органифицированного йодида. После введения радиоактивного йода и регистрации ПРЙ за 4 часа вводят 0,5 г $KClO_4$ для блокады дальнейшего поглощения радиоактивной метки. Спустя 1 час повторно определяют ПРЙ, и его снижение на 5% и более от первоначального свидетельствует о дефекте органификации йодида.

Положительный результат пробы с перхлоратом отмечается при врожденных дефектах органификации йодида, аутоиммунном тиреоидите, болезни Грейвса (особенно после радиойодтерапии), а также у больных, получающих антитиреоидные средства, которые ингибируют органификацию йодида. В клинической практике эта проба используется редко.

ЛУЧЕВЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

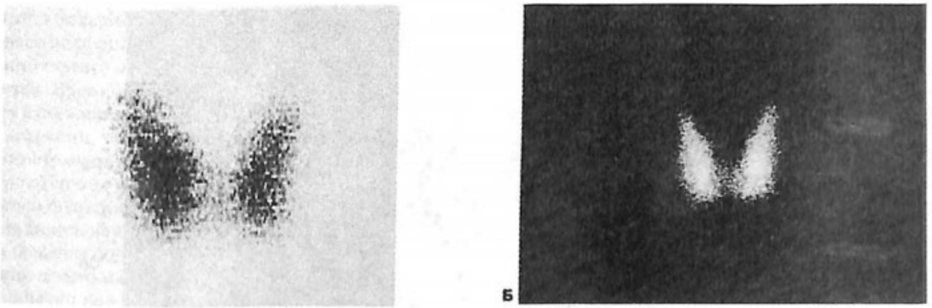
Радионуклидная сцинтиграфия

С помощью ^{123}I и ^{99m}Tc пертехнетата ($^{99m}TcO_4$) можно оценивать не только функциональную активность, но и морфологию щитовидной железы. При использовании ^{123}I (200–300 мкКи) его назначают внутрь, а железу сканируют через 8–24 часа. $^{99m}TcO_4$ (который транспортируется НЙС, но не органифицируется и не задерживается в железе) вводят внутривенно в дозе 1–10 мКи, а сканирование производят через 30–60 минут. Изображение щитовидной железы может быть получено с помощью как прямолинейного датчика, так и гамма-камеры. Прямолинейный датчик перемещается вперед и назад над сканируемым участком и дает изображение щитовидной железы в реальных размерах, позволяющее различить узловые образования (рис. 18.25А). Гамма-камера снабжена коллиматором с точечным отверстием, а изображение, получаемое на флуоресцирующем экране, регистрируется на пленке фотоаппарата или мониторе компьютера. Камера обладает большим разрешением, но нужный участок должен быть помечен радиоактивным маркером (рис. 18.25Б).

Радионуклидное сканирование позволяет получить сведения не только о размерах и форме щитовидной железы, но и о распределении изотопа в ее ткани. Это помогает дифференцировать причины тиреотоксикоза. Например, для болезни Грейвса характерна увеличенная железа с интенсивным и равномерным накоплением изотопа, тогда как один или несколько дискретных участков активного накопления (особенно соответствующих пальпируемым узлам) со сниженной активностью окружающей ткани характерны для узлового токсического зоба.

Значение радионуклидной сцинтиграфии в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований в щитовидной железе довольно ограничено. При наличии узла в железе на фоне сниженной концентрации ТТГ в сыворотке сцинтиграфия часто выявляет «горячий узел» (т.е. функционирующий на фоне сниженной активности окружающей ткани). Такие узлы, как правило, бывают доброкачественными. Однако большинство узлов обладают сниженной функцией («холодные узлы»), и результаты сцинтиграфии в таких случаях практически неинформативны, так как все равно необходимо цитологическое исследование.

Радионуклидное сканирование всего тела играет важную роль при обследовании больных, перенесших тиреоидэктомию по поводу рака щитовидной железы, а также при необходимости убедиться в том, что новообразования на языке (зоб корня языка), по средней линии шеи (по ходу щитовидно-язычного протока) или в средостении (загрудинный зоб) действительно представляют собой эктопическую тиреоидную ткань.



А

Б

Рис. 18.25. ***А:*** Изображение щитовидной железы, полученное с помощью прямолинейного датчика через 6 часов после приема 100 мкКи $Na^{123}I$. ***Б:*** Сцинтиграмма, полученная с помощью точечного коллиматора в тех же условиях. (Оба изображения любезно предоставлены д-ром R. R. Cavaliery.)

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ДРУГИЕ ЛУЧЕВЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Размеры щитовидной железы и особенности узловых образований в ней лучше всего оценивать с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) высокого разрешения (рис. 18.26). Этот метод позволяет отличать солидные образования от кистозных и выявлять узлы, содержащие одновременно плотные и кистозные участки. Некоторые особенности узлов, выявляемых при УЗИ, более характерны для злокачественных новообразований (например, неравномерность капсулы и наличие микрокальцификатов), но ни одна из них не позволяет установить окончательный диагноз. УЗИ помогает следить за динамикой размеров щитовидной железы, выбирать участки для тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) узлов и определять состояние регионарных лимфоузлов у больных раком щитовидной железы как до операции, так и в ходе последующего наблюдения.

В некоторых ситуациях при заболеваниях щитовидной железы используют компьютерную (КТ) или магнитно-резонансную томографию (МРТ). Эти методы позволяют обнаружить распространение крупных узлов кзади или в средостении, а при раке щитовидной железы — определить локализацию отдаленных метастазов (например, в легких и печени). Следует помнить, что введение йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ для КТ препятствует последующему использованию радиоактивного йода для визуализации щитовидной железы или лечения ее заболеваний на протяжении нескольких месяцев. Для выявления метастазов рака щитовидной железы у перенесших тиреоидэктомию больных, у которых концентрация тиреоглобулина в сыворотке превышает 10 нг/мл, можно использовать позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ).

Узлы щитовидной железы часто обнаруживают случайно при УЗИ, КТ или МРТ, производимым по другим поводам. Частота рака в таких инциденталомах совпадает с его частотой в пальпируемых узлах. Поэтому в случае их размеров, превышающих 1,0–1,5 см, необходима биопсия, а при меньших размерах — постоянная оценка динамики роста с помощью УЗИ. Особого внимания требуют инциденталомы щитовидной железы, обнаруживаемые при ПЭТ, поскольку раковые клетки присутствуют в 2/3 из них.

БИОПСИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ТАБ узлов щитовидной железы — лучший способ отличить злокачественные узлы от простого зоба. Это небольшое вмешательство выполняется асептически в амбулаторных условиях и не требует наркоза или предварительного голодания. Не обязательна и местная анестезия. Для пункции, как правило, используют иглу диаметром 27 или 25 G, которую погружают в узел или зобную ткань до появления в игле небольшого количества кровянистого материала. Из этого материала готовят тонкий мазок, который либо высушивают на воздухе и окрашивают для предварительного исследования, либо фиксируют для окончательного цитологического исследования. ТАБ используют также для эвакуации содержимого кист, хотя в половине случаев жидкость в них накапливается вновь.

Цитологический диагноз злокачественности узлов щитовидной железы недостаточно точен. Чувствительность этого метода (число положительных диагнозов, деленное на общее количество узлов, раковая природа которых доказана при операции) составляет 95–98%, а специфичность (число отрицательных диагнозов, деленное на общее число случаев с отсутствием рака) также близка к 95%.

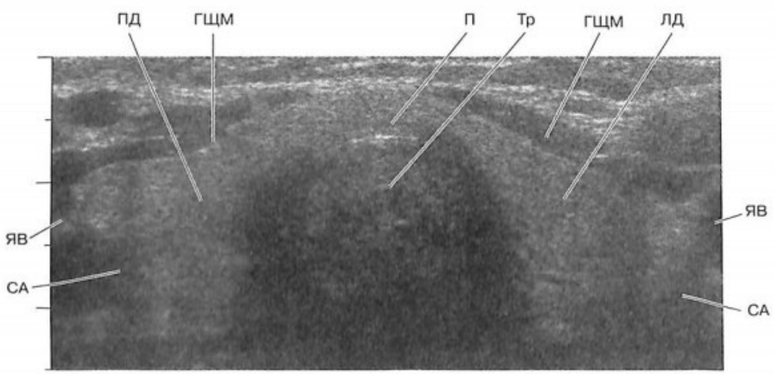


Рис. 18.26. Нормальная щитовидная железа при УЗИ. Тр — трахея; ЛД — левая доля железы; ПД — правая доля; П — перешеек; СА — сонная артерия; ЯВ — яремная вена; ГЩМ — грудино-щитовидная мышца. (Любезно предоставлено д-ром R. A. Filly.)

ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ

Теоретически, наиболее точное представление о функции щитовидной железы могла бы дать количественная оценка периферических тканевых эффектов тиреоидных гормонов. Практически, однако, такие оценки мало точны, поскольку трудно установить количественные критерии изменения регистрируемых параметров (например, времени расслабления ахиллова рефлекса) или эти параметры (например, содержание холестерина в сыворотке или эхокардиографические систолические интервалы) меняются под влиянием не только тиреоидных гормонов, но и других факторов. Тем не менее методы регистрации таких показателей используются в клинических исследованиях, в частности для выявления резистентности к тиреоидным гормонам.

Основной обмен отражает действие тиреоидных гормонов на потребление кислорода и теплопродукцию большинством тканей, особенно печени. Однако величины этого показателя при гипер-, эу- и гипотиреозе в значительной степени перекрываются. Время сокращения и расслабления ахиллова сухожилия, которое поддается объективной регистрации, также отражает тиреоидный статус, но по этому показателю опять-таки невозможно точно отличить здоровых людей от больных с нарушением функции щитовидной железы. Для оценки систолической и диастолической функции сердца, меняющейся под действием тиреоидных гормонов, можно использовать эхокардиографию, но этот метод обычно применяется только в исследовательских целях.

Тиреоидные гормоны изменяют содержание в крови ряда соединений. Например, концентрация общего холестерина и холестерина ЛПНП при гипотиреозе повышена, а при гипертиреозе снижена. При гипертиреозе часто наблюдается повышение уровней глобулина, связывающего половые гормоны, ферритина, ангиотензин-превращающего фермента и маркеров новообразования и распада костной ткани. Однако ни один из этих показателей не является достаточно чувствительным или специфичным для обоснования диагноза.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНТИТИРЕОИДНЫХ АУТОАНТИТЕЛ

Определение антитиреоидных аутоантител способствует диагностике аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Для аутоиммунного тиреоидита (Хашимото) характерно присутствие в сыворотке больных аутоантител к ТПО. Менее чувствительным показателем являются аутоантитела к тиреоглобулину. Аутоантитела к ТПО и тиреоглобулину определяют методами гемагглютинации, твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) или РИА. Эти аутоантитела присутствуют в сыворотке и у большинства больных с болезнью Грейвса. Частота их обнаружения в популяции (особенно среди женщин) также довольно высока, и поэтому их присутствие не исключает существования других заболеваний щитовидной железы (например, рака).

Современные методы позволяют выявлять и аутоантитела к ТТГ-Р, которые подразделяются на тиреостимулирующие, инертные и тиреоблокирующие. Тиреостимулирующие иммуноглобулины (ТСИ) присутствуют в сыворотке примерно у 90% больных с болезнью Грейвса и почти никогда не выявляются у здоровых людей или больных с другими аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. Для определения этих аутоантител иммуноглобулины, выделенные из сыворотки больных, добавляют к культуре тиреоцитов и регистрируют прирост уровня цАМФ, сравнивая его с эффектом стандартных количеств ТСИ и ТТГ. Определение ТСИ показано в следующих ситуациях: 1) у беременных женщин для оценки риска неонатального гипертиреоза у потомства; 2) у кормящих женщин, которым противопоказаны радионуклидные исследования, чтобы отличить болезнь Грейвса от послеродового тиреоидита; 3) у больных с эутиреоидной офтальмопатией для подтверждения болезни Грейвса. Некоторые авторы рекомендуют определять ТСИ для прогноза возможного рецидива болезни Грейвса после отмены антитиреоидных

средств. Однако прогностическая точность таких определений невелика. Иммуноглобулины, связывающиеся с ТТГ-Р, определяют in vitro по их способности конкурировать с меченым ТТГ за связывание в культуре тиреоцитов или в препарате изолированных мембран тиреоидных клеток. Этот метод проще, но в описанных выше ситуациях менее информативен. Иммуноглобулины, ингибирующие связывание ТТГ с ТТГ-Р (TBII), не только конкурируют с ТТГ за связывание с рецептором, но и могут блокировать реакцию щитовидной железы на ТТГ. Именно такие аутоантитела являются причиной гипотиреоза у некоторых больных. Они могут проходить через плаценту, ингибируя щитовидную железу плода и новорожденного.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Жалобы больных с заболеваниями щитовидной железы обычно связаны с ее увеличением (диффузным или узловым), признаками гипотиреоза или гипертиреоза, а также с осложнениями болезни Грейвса — экзофтальмом и (гораздо реже) тиреоидной дермопатией. При узлах щитовидной железы (как доброкачественных, так и злокачественных) симптомы часто отсутствуют.

Анамнез

Необходимо выяснить возможные причины перечисленных выше жалоб (подробнее см. ниже). Заболевания щитовидной железы у детей, в том числе рак, могут быть связаны с воздействием ионизирующей радиации. Причиной зоба, гипо- или гипертиреоза может быть прием йодида в форме амиодарона (йодсодержащего антиаритмического средства) или внутривенное введение йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ (применяемых при ангиографии или КТ). Гипотиреоз и зоб, а иногда и гипертиреоз, могут быть следствием приема карбоната лития, назначаемого по поводу маниакально-депрессивного психоза. Зоб характерен для жителей регионов с низким потреблением йода («эндемический зоб»). К таким регионам относятся развивающиеся страны Африки, Азии и Южной Америки, а также гористые местности Европы. Особого внимания требует семейный анамнез зоба, гипертиреоза, гипотиреоза, рака щитовидной железы, а также других аутоиммунных заболеваний — сахарного диабета, коллагенозов, пернициозной анемии, алопеции, витилиго или миастении, которые могут ассоциироваться с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. МРЩЖ может быть проявлением множественной эндокринной неоплазии типа 2А (синдром Сиппла) и 2Б, наследуемой как аутосомно-доминантный признак.

Физикальное исследование

Приемы физикального исследования щитовидной железы показаны на рис. 18.27. Щитовидная железа прикреплена к передней поверхности трахеи между яремной вырезкой и щитовидным хрящом, часто видна на глаз и легко пальпируется. Осмотр и пальпация включают три этапа:

1. При хорошем освещении (источник света должен располагаться позади врача) больному предлагают сделать глоток воды и наблюдают за перемещением железы вверх и вниз. При этом часто удается заметить ее увеличение и наличие узлов.
2. При глотании пальпируют переднюю поверхность железы. Большими пальцами рук, помещенными вдоль передней поверхности трахеи больного, удается прощупать перешеек и боковые доли железы, а при ее аутоиммунных заболеваниях — часто также пирамидальную долю, тянущуюся от перешейка вверх.
3. Положив правую руку на левое плечо больного, врач ощупывает большим пальцем левую долю железы в момент глотания. Это позволяет оценить размеры, консистенцию и контуры этой доли. Подобным же образом пальцем левой руки ощупывается правая доля железы. Большие пальцы врача должны располагаться медиальнее грудино-ключично-сосцевидных мышц, чтобы не спутать их с долями щитовидной железы. Некоторые рекомендуют пальпировать доли железы во время глотания с помощью трех пальцев, стоя позади больного, но при этом теряется возможность осмотра движения железы.

В норме щитовидная железа едва прощупывается, имеет гладкую поверхность и мягкую или упругую консистенцию. Длина пальпируемой части каждой доли составляет примерно 2 см, а ширина над перешейком — около 1 см. Увеличенную щитовидную железу называют **зобом**. При равномерном ее увеличении говорят о диффузном зобе, а при неравномерном или наличии объемных образований — об узловом зобе. При тиреоидите Хашимото железа часто симметрично увеличена, уплотнена

и имеет бугристую («булыжная мостовая») или тонкозернистую поверхность. При атрофической форме тиреоидита Хашимото железа может вообще не пальпироваться. При болезни Грейвса щитовидная железа обычно (хотя и не всегда) также увеличена симметрично, но сохраняет гладкую поверхность и упругую консистенцию. При узловом зобе пальпируются отдельные узлы, хотя некоторые из них из-за своей консистенции или локализации могут и не прощупываться. Следует обращать внимание на болезненность железы. При болезни Грейвса прослушивается сосудистый шум над щитовидной железой, а при ее пальпации можно ощутить дрожь. Столь же важно отмечать смещение трахеи и увеличение шейных лимфоузлов (возможно, вследствие рака щитовидной железы), а также растяжение яремных вен и красноту лица, что может быть связано с обструкцией входа в грудную полость крупным зобом. Нанесение на кожу шеи границ пальпируемых образований (см. рис. 18.27, *Г*) облегчает наблюдение за динамикой размеров железы и ее узлов[1].

ГИПОТИРЕОЗ

Гипотиреоз, клинический синдром, обусловленный недостаточностью тиреоидных гормонов, характеризуется замедлением всех метаболических процессов. У детей гипотиреоз сопровождается резким отставанием роста и развития, а у новорожденных грозит тяжелыми осложнениями, в том числе умственной отсталостью. При развитии гипотиреоза у взрослых замедляются все процессы обмена веществ; снижается частота сердечных сокращений и потребление кислорода, в межклеточном пространстве (особенно в коже и мышцах) накапливаются гликозаминогликаны. В тяжелых случаях это формирует клиническую

[1] В реальной практике сегодняшнего дня вряд ли этот способ оценки динамики является распространенным. — *Прим. ред.*

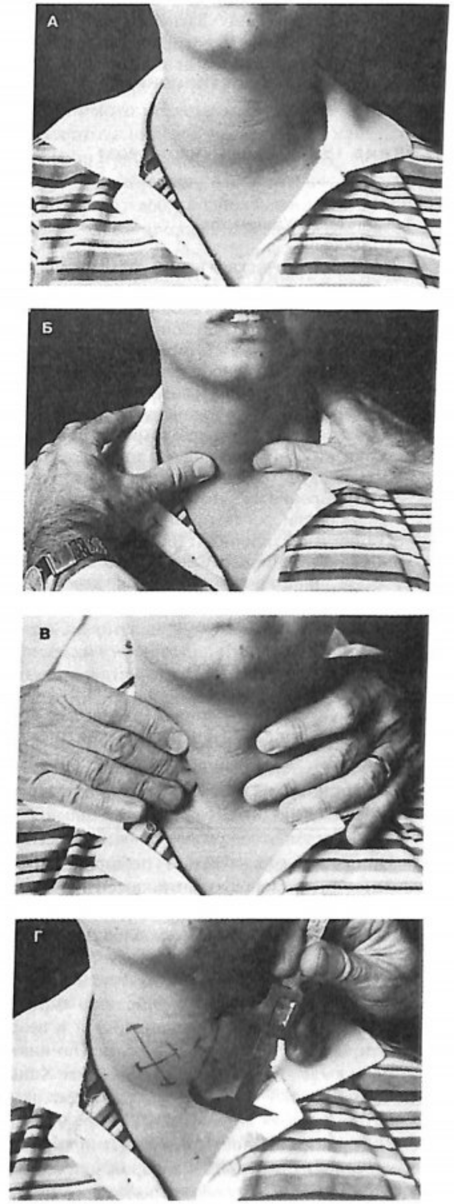


Рис. 18.27. Исследование щитовидной железы. ***А:*** Осмотр шеи, особенно при глотательных движениях больного. ***Б:*** Исследование спереди: железу слегка сдвигают большим пальцем одной руки и ощупывают противоположную долю большим пальцем другой руки. ***В:*** Аналогичное исследование с помощью трех пальцев; врач стоит позади больного. ***Г:*** Размеры каждой доли железы или ее узлов регистрируют, нанося их границы на кожу шеи

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

картину **микседемы**. Адекватное лечение устраняет симптомы и признаки гипотиреоза у взрослых.

Этиология и распространенность (табл. 18.6)

Таблица 18.6. Причины гипотиреоза

Первичный:
1. Тиреоидит Хашимото
 а) Зобный
 б) «Идиопатическая» атрофия щитовидной железы; предположительно конечная стадия аутоиммунных заболеваний — тиреоидита Хашимото или болезни Грейвса
 в) Неонатальный гипотиреоз вследствие трансплацентарного переноса тиреоблокирующих антител
2. Радиойодтерапия по поводу болезни Грейвса
3. Субтотальная тиреоидэктомия по поводу болезни Грейвса, узлового зоба или рака щитовидной железы
4. Потребление избыточных количеств йодида (водоросли, рентгеноконтрастные средства)
5. Подострый тиреоидит (обычно транзиторный)
6. Дефицит йодида (в Северной Америке редко)
7. Врожденные дефекты синтеза тиреоидных гормонов
8. Лекарственные вещества
 а) Литий
 б) Интерферон-альфа
 в) Амиодарон

Вторичный: Гипопитуитаризм вследствие аденом гипофиза, удаления или разрушения гипофиза

Третичный: Дисфункция гипоталамуса (редко)

Периферическая резистентность к тиреоидным гормонам

Гипотиреоз может быть: 1) первичным (обусловленным патологическим процессом в самой щитовидной железе) — подавляющее большинство случаев; 2) вторичным (обусловленным дефицитом ТТГ); 3) третичным (дефицитом гипоталамического ТРГ); 4) обусловленным резистентностью периферических тканей к действию тиреоидных гормонов. Различают также зобный и незобный гипотиреоз, но такая классификация, по-видимому, лишена смысла, поскольку тиреоидит Хашимото (аутоиммунный тиреоидит) может протекать как с зобом, так и без него.

Распространенность различных причин гипотиреоза зависит от таких факторов, как содержание йода и струмогенных веществ в диете, генетических особенностей населения и его возрастного состава. В табл. 18.6 причины гипотиреоза перечислены примерно в том порядке частоты, в котором они встречаются в США. Самой частой причиной этого синдрома является тиреоидит Хашимото. У молодых больных он обычно сопровождается зобом, тогда как у пожилых больных щитовидная железа чаще оказывается полностью разрушенной. На аутоиммунную природу заболевания в этих случаях указывает только присутствие аутоантител к ТПО в сыворотке. Гипотиреозом (спонтанным или ятрогенным) может заканчиваться и болезнь Грейвса. Щитовидная железа при ее аутоиммунных заболеваниях особенно чувствительна к избыточному потреблению йодида (в виде таблетированных водорослей, йодсодержащих препаратов от кашля или антиаритмического средства амиодарона) или внутривенному введению йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ. Большие количества йодида блокируют синтез тиреоидных гормонов (эффект Вольфа–Чайкова, см. выше). Здоровая железа «ускользает» из-под этого эффекта, но при аутоиммунном процессе она по каким-то причинам становится более чувствительной к ингибиторному влиянию йода. Гипотиреозом может заканчиваться также подострый или безболевой («молчащий») тиреоидит. Обычно он протекает транзиторно, но бывает и постоянным (примерно в 25% случаев). Во многих развивающихся странах причиной гипотиреоза остается дефицит йода. К развитию зоба и гипотиреоза приводит и прием некоторых лекарственных средств, блокирующих синтез тиреоидных гормонов. В настоящее время самыми распространенными фармакологическими причинами гипотиреоза, если не считать йодид, являются карбонат лития (применяемый при маниакально-депрессивном психозе) и амиодарон. К тем же последствиям приводит длительная терапия антитиреоидными средствами — ПТУ и тиамазолом. Интерферон-альфа, используемый для лечения гепатита С и других заболеваний, влияет на иммунологические процессы и может вызывать тиреоидит Хашимото с гипотиреозом. В основе врожденных дефектов синтеза тиреоидных гормонов (дисгормоногенеза) лежит генетическая недостаточность ферментов, участвующих в этом процессе. Недостаточность ферментов может быть полной и приводить к зобному кретинизму или частичной, которая характеризуется зобом и легким гипотиреозом. Известны, по меньшей мере, пять различных дефектов биосинтеза тиреоидных гормонов: 1) нарушение транспорта йодида; 2) недостаточность ТПО с нарушением окисления йодида и йодирования тиреоглобулина; 3) нарушение конденсации йодированных тирозильных остатков, т. е. образования T_3 и T_4; 4) отсутствие или недостаточность дейодиназы йодтирозинов, вследствие чего йод теряется щитовидной железой; 5) образование метаболически неактивного (аномального) тиреоглобулина (см. рис. 18.6).

Гипофизарные и гипоталамические дефекты в качестве причины гипотиреоза встречаются достаточно редко и обычно сопровождаются другими признаками и симптомами гипофизарной недостаточности (см. гл. 5). Периферическая резистентность к тиреоидным гормонам будет рассмотрена ниже.

Патогенез

Дефицит тиреоидных гормонов сказывается на состоянии практически всех тканей организма, что определяет множественность симптомов гипотиреоза. Наиболее характерным патоморфологическим проявлением заболевания является накопление гликозаминогликанов (главным образом, гиалуроновой кислоты) в интерстициальном пространстве тканей. Накопление этих гидрофильных веществ, наряду с повышением проницаемости капилляров для альбумина, лежит в основе интерстициальных отеков, особенно выраженных в коже, сердечной и поперечно-полосатых мышцах. Увеличение количества гликозаминогликанов обусловлено не активацией их синтеза, а замедлением распада.

Клинические проявления и лабораторные данные

А. Новорожденные (кретинизм)

Термин «кретинизм» исходно был предложен для обозначения состояния умственно отсталых и низкорослых детей из регионов с тяжелым дефицитом йода; такие дети отличались одутловатостью лица и отечностью конечностей. Часто отмечались также глухонемота и признаки нарушений пирамидных и экстрапирамидных проводящих путей. В США среди новорожденных белой расы программы неонатального скрининга обнаруживают 1 случай «спорадического» гипотиреоза на 5000, а среди новорожденных афроамериканцев — лишь 1 на 32 000. В регионах с достаточным потреблением йода гипотиреоз у новорожденных, как правило, обусловлен нарушением миграции эмбриональной закладки щитовидной железы (от корня языка на нижне-переднюю поверхность шеи). Функция такой «эктопической железы» снижена. Поступление тиреоблокирующих антител от матери с тиреоидитом Хашимото к плоду может быть причиной агенезии щитовидной железы и «атиреоидного кретинизма», но в большинстве таких случаев гипотиреоз у новорожденных оказывается транзиторным. Гипотиреоз и зоб у новорожденных могут быть также следствием врожденных дефектов биосинтеза тиреоидных гормонов. К другим возможным причинам неонатального гипотиреоза относятся воздействие на плод йодида или антитиреоидных средств, принимаемых матерью, или лечение тиреотоксикоза или рака щитовидной железы у матери радиоактивным йодом.

Признаки гипотиреоза у новорожденного включают нарушение дыхания, цианоз, желтуху, вялое сосание, хриплый крик, пупочную грыжу и резкое отставание развития костей. Практически у всех детей с весом при рождении более 2500 г уже сформированы проксимальные эпифизы большеберцовых и дистальные эпифизы бедренных костей. Их отсутствие заставляет подозревать гипотиреоз. Внедрение в развитых странах программ скрининга новорожденных с определением уровней ТТГ или T_4 явилось значительным достижением здравоохранения, поскольку ранняя диагностика гипотиреоза позволяет предотвратить постоянную умственную отсталость. Каплю крови, полученную путем укола пятки ребенка через 24–72 часа после рождения, наносят на фильтровальную бумагу и отсылают в центральную лабораторию. На неонатальный гипотиреоз указывает уровень T_4 в сыворотке ниже 6 мкг% или ТТГ выше 25 мЕд/л. Диагноз подтверждают повторным исследованием и рентгенологическими признаками отставания костного возраста. Следует помнить, что у новорожденных даже с эутиреозом, если их матери во время беременности получали недостаточное лечение по поводу гипотиреоза, позднее обнаруживают некоторую умственную отсталость, что подчеркивает необходимость поддержания эутиреоза у беременных женщин.

Б. Дети и подростки

Для детей и подростков с гипотиреозом характерны замедление роста и те же клинические симптомы и признаки, которые наблюдаются у взрослых больных (см. ниже). Школьная успеваемость у них обычно ниже, чем у здоровых сверстников. Возможно преждевременное половое развитие.

а также увеличение размеров турецкого седла вследствие гиперплазии тиреотрофов гипофиза, продуцирующих повышенные количества ТТГ.

В. Взрослые

Проявления умеренного и тяжелого гипотиреоза у взрослых включают быструю утомляемость, зябкость, некоторую прибавку веса тела (не более 5–10 кг), запоры, нарушения менструального цикла (особенно меноррагию) и мышечные судороги. При физикальном исследовании обычно обнаруживают холодную грубую и сухую кожу, отеки лица и кистей рук, хриплый и сиплый голос и замедленные рефлексы. Замедленное превращение каротина в витамин А и повышенная концентрация каротина в сыворотке придают коже желтоватый оттенок. При легком гипотиреозе многие или даже все эти признаки и симптомы могут отсутствовать.

1. Сердечно-сосудистая система.

При гипотиреозе снижается сократимость желудочков и частота сердечных сокращений (брадикардия), возрастает общее периферическое сопротивление кровотоку и снижается минутный объем сердца. На электрокардиограмме (ЭКГ) видно снижение вольтажа комплексов QRS, зубцов Т и Р; лечение улучшает эти показатели. Вследствие интерстициального отека миокарда, неспецифического набухания миофибрилл, дилатации левого желудочка и значительно выпота в перикарде размеры сердца увеличиваются (рис. 18.28). Степень перикардиального выпота легко определяется с помощью эхокардиографии. Несмотря на снижение минутного объема, застойная сердечная недостаточность и отек легких развиваются редко. Среди больных гипотиреозом чаще, чем в общей популяции, встречается ишемическая болезнь сердца, что связано, вероятно, с повышением в сыворотке уровня общего холестерина, холестерина ЛПНП и таких «нетрадиционных» атерогенных факторов, как липопротеин А и гомоцистеин. У больных со стенокардией гипотиреоз защищает сердце от ишемических повреждений, а заместительная терапия, повышая потребность миокарда в кислороде, может обострять течение стенокардии.

2. Функция легких.

Гипотиреоз у взрослых характеризуется медленным поверхностным дыханием и нарушением реакции дыхательного центра на гиперкапнию или гипоксию. Дыхательная недостаточность — основная причина смерти больных с микседематозной комой (см. ниже).

3. Перистальтика кишечника.

Перистальтика резко замедлена, что приводит к хроническим запорам, а иногда к каловому завалу или кишечной непроходимости.

4. Функция почек.

При гипотиреозе снижается скорость клубочковой фильтрации и нарушается способность выводить водную нагрузку. При потреблении большого количества воды возможна водная интоксикация.

5. Анемия.

Анемия при гипотиреозе обусловлена, по меньшей мере, четырьмя причинами: 1) нарушением синтеза гемоглобина; 2) дефицитом железа (вследствие его потерь при меноррагии и нарушения всасывания в кишечнике); 3) дефицитом фолата (из-за нарушения всасывания фолиевой кислоты в кишечнике); 4) пернициозной и мегалобластной анемией, связанной с авитаминозом B_{12}. Пернициозная анемия обычно является частью аутоиммунного полигландулярного синдрома, или синдрома Шмидта (см. гл. 3): гипотиреоз (тиреоидит Хашимото), пернициозная анемия (с аутоантителами к обкладочным клеткам желудка), сахарный диабет (с аутоантителами к островковым клеткам поджелудочной железы) и надпочечниковая недостаточность (с аутоантителами к ткани надпочечников).

6. Нервно-мышечные нарушения.

Многие больные предъявляют жалобы на болезненные мышечные судороги, парестезии и мышечную слабость.

7. Центральная нервная система.

Симптомы гипотиреоза включают хроническую усталость, сонливость и неспособность концентрировать внимание. Больные обычно сохраняют ровное настроение, но могут испытывать тяжелую депрессию или находиться в крайне возбужденном состоянии («микседематозный психоз»).

8. Репродуктивная система.

При гипотиреозе нарушается превращение предшественников в эстрогены, что изменяет секрецию ФСГ и ЛГ, приводя к ановуляции и бесплодию. Результатом может быть и меноррагия, которая отчасти связана с нарушением функции тромбоцитов.

Диагностика

Диагностическим признаком первичного гипотиреоза является низкий уровень свT_4 в сыворотке на фоне повышенной концентрации ТТГ (рис. 18.29). Содержание T_3 может оставаться в нормальных пределах. Нередко уровень свT_4 не выходит

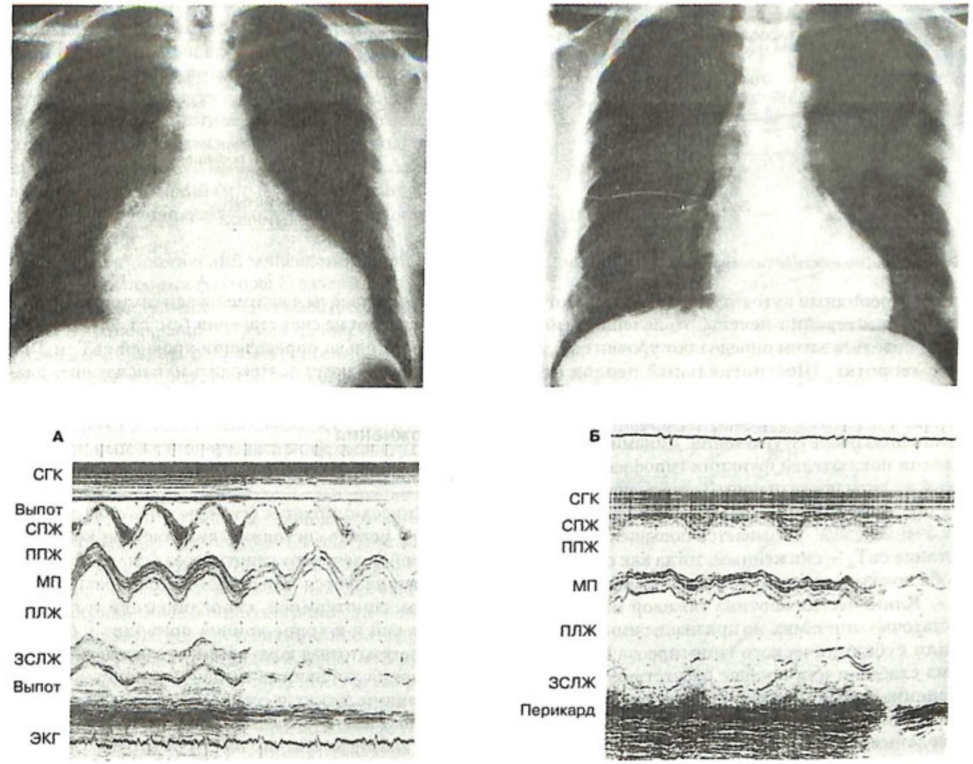


Рис. 18.28. ***Вверху:*** Рентгенограмма грудной клетки больного с гипотиреоидной кардиомегалией. ***Слева:*** До лечения. ***Справа:*** Через 6 месяцев после начала лечения тироксином — нормализация размеров сердца. (*Reza M.J., Abbasi A.S.:* Congestive cardiomyopathy in hypothyroidism. West J Med. 1975; 123: 228. Воспроизведено с разрешения.) ***Внизу:*** Эхокардиограммы 29-летней больной с гипотиреозом до ***(А)*** и через 2 месяца после начала лечения левотироксином ***(Б)***. Обратите внимание на исчезновение выпота в перикарде после лечения. СГК — стенка грудной клетки; СПЖ — стенка правого желудочка; ППЖ — полость правого желудочка; МП — межжелудочковая перегородка; ПЛЖ — полость левого желудочка; ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка. (*Sokolow M., McIlroy M.B.:* Clinical Cardiology, 4[th] ed. McGraw-Hill, 1986. Воспроизведено с разрешения.)

за нижнюю границу нормальных колебаний, а концентрация ТТГ повышена лишь в слабой степени. В такой ситуации говорят о «субклиническом гипотиреозе». В силу очень высокой чувствительности гипофиза к действию тиреоидных гормонов по механизму отрицательной обратной связи даже небольшое снижение секреции щитовидной железы (при котором уровень T_4 не выходит за нижние границы нормы) обусловливает повышение содержания ТТГ в сыворотке (хотя, как правило, не выше 10 мЕд/л). В основе субклинического гипотиреоза обычно лежит тиреоидит Хашимото, что подтверждается высоким титром аутоантител к ТПО. У больных с вторичным, или «центральным», гипотиреозом снижение уровня свT_4 в сыворотке регистрируется на фоне не повышенной, а сниженной или нормальной концентрации ТТГ.

Если до обращения к врачу больной принимал T_4, а тиреоидит Хашимото у него подтверждается увеличением размеров щитовидной железы и присутствием в сыворотке антитиреоидных аутоантител, то лечение следует продолжать. Если же

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/



Рис. 18.29. Диагностика гипотиреоза

антитиреоидные аутоантитела отсутствуют и показания к терапии неясны, то лечение отменяют на 6 недель, а затем определяют уровни свT_4 и ТТГ в сыворотке. Шестинедельный период отмены T_4 обусловлен длительным $t_{1/2}$ этого гормона (7 суток) и необходимостью восстановления функции гипофиза после ее угнетения. Динамика восстановления показателей функции гипофиза и щитовидной железы после отмены T_4 показана на рис. 18.30. У больных с гипотиреозом уровень ТТГ в сыворотке к 5–6-й неделе оказывается повышенным, а содержание свT_4 — сниженным, тогда как при эутиреозе оба показателя к этому сроку приходят в норму.

Клиническая картина тяжелой микседемы достаточно отчетлива, но признаки симптомы легкого или субклинического гипотиреоза бывают весьма слабыми или вообще отсутствуют. Некоторые специалисты поэтому рекомендуют проводить скрининг на гипотиреоз, особенно среди групп населения высокого риска. К таким группам относятся пожилые женщины, среди которых частота гипотиреоза очень высока (до 20% среди женщин старше 65 лет) и беременные, у которых нелеченый гипотиреоз может вредно сказаться на состоянии потомства.

Со временем у больных гипотиреозом картина заболевания становится более отчетливой. Развивается неврастения с мышечными судорогами, парестезиями и слабостью и рефрактерная анемия. Нарушается репродуктивная функция (вплоть до бесплодия). Наблюдается отставание в росте, задержка или преждевременное половое развитие и меноррагия; возникают запоры, идиопатические отеки или выпот в плевральную и перикардиальную полости. Отеки слизистой носа и голосовых связок приводят к хроническому насморку и хриплости голоса. Тяжелая депрессия может закончиться эмоциональной лабильностью и даже явной параноидной психопатией. У пожилых людей гипотиреоз может проявляться апатией и замкнутостью, часто относимыми на счет старения (см. гл. 24). В таких случаях только определения уровней свT_4 и ТТГ в сыворотке могут подтвердить или исключить диагноз гипотиреоза.

Осложнения

А. Микседематозная кома

Микседематозная (гипотиреоидная) кома — крайне редкое состояние, являющееся конечной стадией нелеченого гипотиреоза (см. гл. 25). Она характеризуется нарастающей слабостью, ступором, гипотермией, гипогликемией и гипонатриемией и в конце концов приводит к смерти. Микседематозная кома обычно развивается в зимнее время у пожилых людей с исходными заболеваниями легких и сосудов. Смертность в таких случаях может превышать 50%.

В анамнезе обычно имеют место заболевания щитовидной железы, радиойодтерапия, тиреоидэктомия или облучение области шеи. Характерно постепенное нарастание сонливости, переходящей в ступор. При обследовании обнаруживают брадикардию и выраженную гипонатриемию; температура тела может падать до 24°С. Микседематозная кома обычно регистрируется у тучных пожилых женщин; кожа имеет желтоватый оттенок, голос хриплый, язык увеличен, волосы истончены, глаза опухшие. В типичных случаях имеют место динамическая кишечная непроходимость и замедление рефлексов. Возможны признаки пневмонии, инфаркта миокарда, тромбоза мозговых артерий или желудочно-кишечного кровотечения. Иногда наблюдаются судороги, кровоизлияния, гипо- или гиперкальциемия. Диагноз микседематозной комы подтверждает молочного вида сыворотка, высокие концентрации в ней каротина и холестерина, а также повышенный уровень белка в спинномозговой

жидкости. Содержание свT_4 в сыворотке снижено, а ТТГ резко повышено. Обычно обнаруживаются антитиреоидные аутоантитела в высоких титрах, что указывает на тиреоидит Хашимото как на причину тяжелого гипотиреоза. На ЭКГ регистрируют синусовую брадикардию с низким вольтажом зубцов. В случае невозможности быстрых лабораторных исследований (что бывает довольно часто) диагноз устанавливают на основании клинических признаков.

В основе проявлений микседематозной комы лежат три основных фактора: 1) задержка CO_2 и гипоксия; 2) нарушение водно-электролитного обмена; 3) гипотермия. Первый из них обусловлен главным образом резким угнетением реакции на гипоксию и гиперкапнию, хотя играют роль также ожирение, сердечная недостаточность, кишечная непроходимость, неподвижность, пневмония, плевральный или перитонеальный выпот, угнетение ЦНС и слабость дыхательной мускулатуры. Нарушения дыхания часто достигают крайне тяжелой степени, и почти всегда приходится прибегать к искусственной вентиляции легких. Тиреоидные гормоны устраняют гипотермию и улучшают вентиляторную реакцию на гипоксию. Основное нарушение водно-электролитного обмена — водная интоксикация, обусловленная снижением перфузии почек и задержкой свободной воды. Это приводит к гипонатриемии, которую легче всего устранить ограничением потребления свободной воды. Гипотермия часто остается нераспознанной, так как в обычном термометре ртуть не опускается ниже 34°С. Поэтому необходимо использовать термометры с более широкой шкалой. Быстрое согревание больных с микседематозной комой противопоказано, поскольку оно приводит к расширению сосудов и может стать причиной сосудистого коллапса. Терапия T_4 обычно сопровождается повышением температуры тела.

К факторам, провоцирующим развитие микседематозной комы у больных с тяжелым гипотиреозом, относятся сердечная недостаточность, пневмония, а также прием седативных или наркотических средств. Микседематозная кома иногда сопровождается надпочечниковой недостаточностью, которая может быть связана с нарушением функции гипофиза или с одновременным аутоиммунным процессом в надпочечниках (синдром Шмидта). До получения лабораторных данных о нормальной функции надпочечников рекомендуется вводить больным не только тиреоидные гормоны,

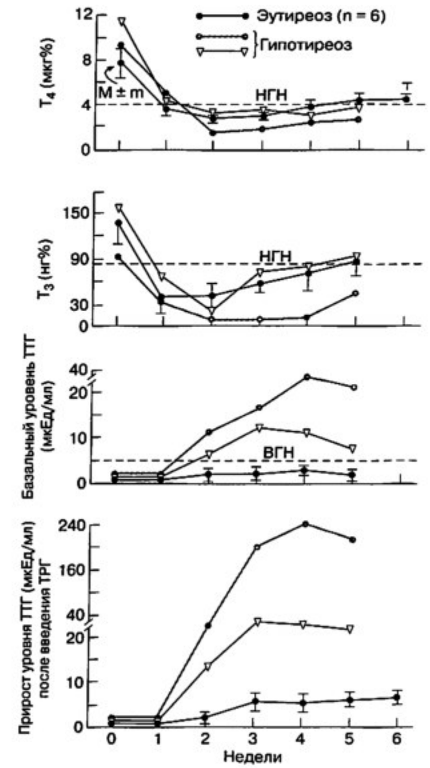


Рис. 18.30. Изменения уровней T_4, T_3 и ТТГ, а также реакции ТТГ на ТРГ после острой отмены супрессивной терапии тироксином. Обратите внимание, что при эутиреозе уровень T_4 через 6 недель может и не вернуться к норме, но концентрация ТТГ никогда не превышает ее. При гипотиреозе уровень ТТГ может превысить норму уже через 2 недели после отмены T_4; возрастает и реакция ТТГ на ТРГ. НГН — нижняя граница нормы; ВГН — верхняя граница нормы. (*Wood L.C.:* Controversial questions in thyroid disease. Workshop in the Thyroid, American Thyroid Association, Nov 1979; *Vagenakis A.G. et al.:* Recovery of pituitary thyrotropic function after withdrawal of prolonged thyroid suppression therapy. N Engl J Med. 1975; 293: 681. Воспроизведено с разрешения.)

но и глюкокортикоиды. Микседематозную кому вследствие первичной недостаточности щитовидной железы необходимо отличать от комы, обусловленной центральным гипотиреозом. В последнем случае заместительная глюкокортикоидная терапия приобретает особое значение. На нарушение функции гипофиза указывают аменорея или

импотенция в анамнезе, скудное оволосение лобка и подмышек, нормальный уровень холестерина в сыворотке и нормальная или сниженная концентрация ТТГ. При КТ или МРТ можно обнаружить увеличенное турецкое седло.

Б. Гипотиреоз и заболевания сердца

Раньше лечение больных с тяжелым гипотиреозом и сердечно-сосудистыми заболеваниями (особенно ишемической болезнью сердца) сталкивалось с большими трудностями, поскольку заместительная терапия левотироксином иногда приводила к обострению стенокардии, сердечной недостаточности или к развитию инфаркта миокарда. В настоящее же время β-адреноблокаторы, коронарная ангиопластика или коронарное шунтирование позволяют вначале устранять ишемическую болезнь сердца, что обеспечивает лучшую переносимость последующей заместительной терапии тироксином.

В. Гипотиреоз и нервно-психические заболевания

Гипотиреоз часто сопровождается депрессией, которая может достигать значительной степени. Реже при тяжелом гипотиреозе наблюдается спутанность сознания, параноидальный бред и даже маниакальное состояние («микседематозный психоз»). Определение уровней свT_4 и ТТГ в сыворотке психически больных людей — надежный способ выявления таких случаев. Эти больные нуждаются в терапии T_4, а не только в психофармакологических средствах. Некоторые авторы рекомендуют прием тиреоидных гормонов при депрессии, даже в отсутствие гипотиреоза, но эффективность такого лечения остается недоказанной.

Лечение

А. Лечение гипотиреоза

Для лечения гипотиреоза используют T_4, который выпускается в чистой форме, стабилен и недорог. Поскольку T_4 превращается на периферии в T_3, лечение одним T_4 обеспечивает организм обоими тиреоидными гормонами. От применения препаратов высушенной щитовидной железы в настоящее время отказались, поскольку они содержат не только T_4, но и T_3, а последний не подходит для терапии в силу своего быстрого всасывания, короткого периода полужизни и преходящего эффекта. Период полужизни T_4 составляет примерно 7 суток, и поэтому его можно принимать всего 1 раз в день. Он хорошо всасывается, и его уровень в крови легко оценивать путем определения свT_4 и ТТГ. Прием только T_4 обеспечивает стабильное содержание T_4 и T_3 в сыворотке на протяжении суток, и хотя через несколько часов после приема препарата уровень свT_4 слегка повышается, это не имеет клинического значения.

Б. Дозировки левотироксина

Заместительные дозы T_4 для взрослых больных колеблются от 0,05 до 0,2 мг/сутки, составляя в среднем 0,125 мг/сутки. Они зависят от возраста больного и его веса (табл. 18.7). У новорожденных и маленьких детей метаболизм T_4 протекает с большей скоростью, и поэтому они нуждаются в гораздо большей заместительной дозе гормона, чем взрослые больные, для которых эта доза составляет в среднем 1, 7 мкг/кг в сутки. Пожилым людям требуется несколько меньшая доза — примерно 1,6 мкг/кг в сутки. После тиреоидэктомии по поводу рака щитовидной железы доза T_4, необходимая для подавления секреции ТТГ, составляет в среднем 2,2 мкг/кг в сутки. В большинстве случаев гипотиреоза лечение можно начинать с полной расчетной заместительной дозы гормона, но через 4–6 недель ее пересматривают и определяют окончательную дозу, ориентируясь на уровень ТТГ в сыворотке. Задача заключается в нормализации уровня ТТГ, который должен находиться в пределах 0,5–4 мЕд/л. У пожилых больных или при наличии исходных заболеваний сердца лучше начинать лечение с низкой дозы T_4 (например, с 0,025 мг в сутки), а затем, ориентируясь на уровень ТТГ в сыворотке, через каждые 4–6 недель повышать ее. При нарушении процессов всасывания в кишечнике или при потреблении соевых продуктов, приеме антацидов на основе гидроксида алюминия, средств, связывающих желчные кислоты (холестирамин, колестипол), кальция, сукральфата или соединений железа всасывание T_4 снижается. В таких случаях T_4 следует принимать натощак, а остальные препараты — через 4 часа после этого. Ряд препаратов (например, противосудорожное средство карбамазепин) ускоряет метаболизм T_4, и поэтому повышает потребность в нем. Заместительная эстрогенная терапия также повышает потребность в T_4 из-за увеличения его связывания с ТСГ. T_4 довольно долго сохраняется в организме ($t_{1/2}$ = 7 суток), и поэтому пропуск его приема в течение нескольких дней не сказывается на состоянии больного. Некоторые госпитализированные больные полностью находятся на парентеральном питании; в этих случаях парентеральная доза T_4 должна составлять примерно 75–80% от обычной пероральной дозы.

Таблица 18.7. Заместительные дозы левотироксина[1]

Возраст	Доза левотироксина (мкг/кг в сутки)
0–6 месяцев	10–15
7–11 месяцев	6–8
1–5 лет	5–6
6–10 лет	4–5
11–20 лет	1–3
Зрелый	1–2

[1] *Foley T.P. Jr.* Congenital hypothyroidism. In: Werner and Ingbar's The Thyroid, 7th ed. Braverman L.E., Utiger R.D. (editors). Lippincott, 1996. Воспроизведено и модифицировано с разрешения.)

В. Лечение микседематозной комы

Микседематозная кома — острое критическое состояние, и ее лечение проводят в отделениях интенсивной терапии. Необходимо регулярно определять газовый состав крови. Как правило, требуется интубация и искусственная вентиляция легких. В случае сопутствующих заболеваний (например, инфекций или сердечной недостаточности) применяют соответствующие лекарственные средства. Внутривенное введение растворов требует осторожности; поступление избытка свободной воды в организм необходимо исключить. Поскольку всасывание в кишечнике может быть нарушено, T_4 вводят внутривенно. Резкое снижение общего содержания гормона в организме требует введения вначале нагрузочной дозы T_4 (300–400 мкг); затем ежедневно вводят 80% от расчетной полной заместительной дозы. При недостаточном эффекте такой терапии некоторые рекомендуют через несколько дней дополнительно к T_4 внутривенно вводить по 5 мкг T_3 каждые 6 часов. Клиническими показателями улучшения состояния больного являются повышение температуры тела и нормализация сознания и дыхания. Возможность одновременной надпочечниковой недостаточности (вследствие аутоиммунного поражения надпочечников или нарушения функций гипофиза) исключают с помощью пробы с тетракозактидом (синтетическим аналогом АКТГ) (см. гл. 20). Внутривенно введение кортикостероидов (например, гидрокортизона гемисукцината) начинают с дозы 100 мг, а затем вводят по 50 мг каждые 6 часов, постепенно в течение недели снижая дозировку. Если концентрация кортизола в плазме превышает 20 мкг% или реакция на тетракозактид нормальна, то кортикостероиды отменяют. Следует помнить, что у пожилых больных с исходной ишемической болезнью сердца внутривенное введение больших доз T_4 повышает риск обострения стенокардии, сердечной недостаточности или аритмий.

Раньше смертность от микседематозной комы превышала 80%. Применение искусственной вентиляции легких и внутривенное введение T_4 намного улучшило прогноз. В настоящее время исход зависит в основном от эффективности лечения сопутствующих заболеваний и осложнений тяжелого гипотиреоза.

Г. Микседема на фоне заболеваний сердца

У пожилых больных (особенно с известными заболеваниями сердца и сосудов) лечение следует проводить менее интенсивно. T_4 назначают в суточной дозе 0,025 мг в течение 2–4 недель, а затем каждые 2–4 недели ее увеличивают на 0,025 мг до 0,075 мг. Прием этой дозы продолжают в течение примерно 6 недель. В дальнейшем дозу изменяют в соответствии с уровнем ТТГ в сыворотке. Обычно на подбор полной дозы уходит 2–4 месяца. У некоторых больных сердце очень чувствительно к уровню T_4 в сыворотке, и при возникновении стенокардии или сердечных аритмий дозу препарата необходимо сразу же снизить.

Побочные эффекты терапии T_4

Аллергические реакции на чистый T_4 не описаны, но они могут возникать на красители или некоторые компоненты таблеток. Симптомы и признаки передозировки T_4 включают сердцебиения, аритмии (особенно пароксизмальную предсердную тахикардию или мерцательную аритмию), бессонницу, тремор, раздражительность и ощущения жара. Все это устраняется простым трехдневным пропуском приема T_4 с последующим уменьшением его дозы.

Длительный гипертиреоз сопровождается усилением резорбции костей и остеопорозом, что особенно характерно для хронической передозировки T_4 у женщин в период постменопаузы. Это осложнение можно предотвратить, поддерживая нормальный уровень ТТГ в сыворотке. Даже у больных

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

раком щитовидной железы, нуждающихся в больших дозах T_4, его влияние на костную ткань можно свести к минимуму, поддерживая уровень свT_4 в сыворотке на верхней границе нормальных колебаний (см. гл. 24). Кроме того, у женщин в постменопаузальном периоде, получающих высокие дозы T_4, одновременный прием эстрогенов или дифосфонатов ослабляет неблагоприятное влияние тиреоидных гормонов на резорбцию костной ткани.

Течение и прогноз

В отсутствие лечения состояние больного гипотиреозом медленно ухудшается; в конце концов развивается кома и больной погибает. Однако при правильном лечении долгосрочный прогноз весьма благоприятен. В силу длительного периода полужизни T_4 ($t_{1/2}$ = 7 суток) равновесие между его распадом и поступлением в фиксированной дозе достигается не сразу. До достижения этого равновесия необходимо каждые 4–6 недель определять содержание свT_4 и ТТГ в сыворотке; затем такие определения можно проводить через каждые 6–12 месяцев. При беременности дозу T_4 в большинстве случаев нужно повышать примерно на 50%. С возрастом метаболизм T_4 замедляется, и поэтому его дозы постепенно снижают (см. гл. 24).

ГИПЕРТИРЕОЗ И ТИРЕОТОКСИКОЗ

Тиреотоксикоз — это клинический синдром, обусловленный воздействием на ткани избыточных количеств тиреоидных гормонов. Тиреотоксикоз характеризуется общим ускорением процессов обмена веществ. В большинстве случаев причиной тиреотоксикоза является повышенная активность щитовидной железы, т. е. гипертиреоз. Однако иногда тиреотоксикоз имеет другие причины, например прием больших количеств экзогенных тиреоидных гормонов или (крайне редко) повышенную секрецию тиреоидных гормонов опухолью яичников (яичниковая струма). Различные формы тиреотоксикоза перечислены в табл. 18.8.

1. Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса)

Болезнь Грейвса — самая распространенная форма тиреотоксикоза. Женщины заболевают примерно в 5 раз чаще мужчин. Болезнь может развиться в любом возрасте, но чаще всего у людей 20–40-летнего возраста (см. выше раздел, посвященный аутоиммунным заболеваниям щитовидной

Таблица 18.8. Состояния, сопровождающиеся тиреотоксикозом

1. Диффузный токсический зоб
2. Токсическая аденома (болезнь Пламмера)
3. Токсический многоузловой зоб
4. Подострый тиреоидит
5. «Молчащий» тиреоидит
6. Искусственный тиреотоксикоз
7. Редкие причины тиреотоксикоза: яичниковая струма, метастазирующий рак щитовидной железы (фолликулярный), пузырный занос, потребление продуктов с тканью щитовидной железы животных («гамбургер-тиреотоксикоз»), ТТГ-секретирующая аденома гипофиза, резистентность гипофиза к T_3 и T_4

железы). Типичные проявления болезни Грейвса включают: 1) тиреотоксикоз; 2) зоб; 3) офтальмопатию (экзофтальм); 4) дермопатию (претибиальную микседему).

Этиология

Болезнь Грейвса относят к аутоиммунным заболеваниям. О генетической предрасположенности к этому заболеванию свидетельствует тот факт, что примерно у 15% больных имеются близкие родственники с той же болезнью, а у 50% родственников в сыворотке присутствуют антитиреоидные аутоантитела. Конкордантность по этой болезни среди однояйцовых близнецов гораздо выше, чем среди двуяйцовых. Однако поскольку она не достигает 100%, очевидно, что важную роль в развитии болезни Грейвса играют факторы внешней среды. Провоцирующие факторы включают стресс, курение, инфекции и потребление йода. У генетически предрасположенных женщин болезнь Грейвса может развиваться в послеродовом периоде, для которого характерна активизация иммунных реакций.

Патогенез

При болезни Грейвса Т-лимфоциты, сенсибилизированные к антигенам щитовидной железы, стимулируют синтез В-лимфоцитами аутоантител к этим антигенам (см. выше и рис. 18.31). Одни из таких антител, направленные против ТТГ-Р клеточной мембраны тиреоцитов, стимулируют рост и функцию щитовидной железы. Эти антитела называют тиреостимулирующими антителами (ТСА), или тиреостимулирующими иммуноглобулинами. Высокий их титр характерен для активной стадии

болезни Грейвса и ее рецидива после терапии антитиреоидными средствами. К факторам, провоцирующим заболевание у генетически предрасположенных людей, относят: 1) беременность (особенно послеродовый период); 2) избыток йодида (особенно в йоддефицитных регионах, где нехватка йодида может удерживать болезнь Грейвса в латентном состоянии); 3) интерферон-альфа (который, вероятно, изменяет реактивность иммунной системы); 4) вирусные или бактериальные инфекции; 5) психологический стресс. В патогенезе офтальмопатии могут принимать участие клеточные и гуморальные реакции против тех же антигенов, например ТТГ-Р, который обнаруживается не только в тиреоидной ткани, но и на фибробластах и мышцах из тканей глазницы (см. рис. 18.31). Цитокины, выделяемые Т-лимфоцитами, сенсибилизированными к этим антигенам, могут вызывать воспаление с избыточной пролиферацией фибробластов и продукцией гликозаминогликанов, что приводит к отеку тканей глазницы и увеличению объема наружных мышц глаза и ретробульбарной клетчатки. Все это вызывает выпячивание глазных яблок, диплопию, красноту и застой в глазах и периорбитальный отек. Цитокиновая стимуляция фибробластов играет роль, вероятно, и в патогенезе тиреоидной дермопатии (претибиальной микседемы) (рис. 18.32), а также иногда встречающегося поднадкостничного воспаления фаланг пальцев рук и ног (тиреоидная остеопатия, или акропатия) (рис. 18.33).

Многие симптомы болезни Грейвса (тахикардию, тремор, потливость, расширение глазных щелей, пристальность взгляда) можно расценить как проявления избытка катехоламинов. Однако содержание адреналина и норадреналина в крови больных нормально или снижено. Следовательно, должна быть повышена чувствительность тканей к катехоламинам. Отчасти это может быть следствием возрастания числа мембранных адренергических рецепторов в различных тканях под влиянием тиреоидных гормонов.

Клинические проявления

А. Симптомы и признаки

У молодых людей к наиболее частым жалобам относятся сердцебиения, раздражительность, быстрая утомляемость, гиперкинезы, понос, чрезмерная потливость и непереносимость тепла. Больные предпочитают находиться на холоде. Часто отмечаются потеря веса при сохраненном аппетите,

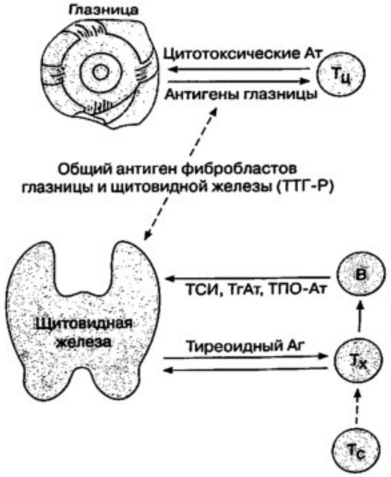


Рис. 18.31. Одна из теорий патогенеза болезни Грейвса. Дефект супрессорных Т-лимфоцитов ($T_С$) «снимает запрет» со способности Т-хелперов ($T_Х$) стимулировать синтез антитиреоидных аутоантител В-лимфоцитами (В). Эти тиреостимулирующие иммуноглобулины (ТСИ) и являются непосредственной причиной тиреотоксикоза. Воспалительный процесс в мышцах глазницы может быть следствием сенсибилизации цитотоксических Т-лимфоцитов ($T_Ц$), или клеток-киллеров, к антигенам тканей глазницы, а также появления цитотоксических антител. ТТГ-Р является общим антигеном для фолликулярных клеток щитовидной железы и фибробластов из тканей глазницы. Что именно запускает аутоиммунную реакцию, пока неясно. (ТгАт — антитела к тиреоглобулину; ТПО-Ат — антитела к тиреоидной пероксидазе, или микросомальному антигену; Аг — антиген; Ат — антитела)

увеличение щитовидной железы, характерные глазные симптомы (см. ниже) и легкая тахикардия. Слабость и уменьшение мышечной массы могут достигать такой степени, что больной не в состоянии подняться со стула без посторонней помощи. У детей наблюдается быстрый рост с ускоренным созреванием костей. У больных старше 60 лет преобладают сердечно-сосудистые и миопатические проявления. Наиболее частые жалобы включают сердцебиения, одышку при физическом усилии, тремор, нервозность и потерю веса (см. гл. 24).

В табл. 18.9 приведена классификация глазных признаков болезни Грейвса, позволяющая оценивать степень соответствующих изменений. Однако эта классификация не пригодна для характеристики стадии заболевания, поскольку каждый класс таких



Рис. 18.32. Дермопатия при болезни Грейвса. Резкое утолщение кожи, особенно на передней поверхности голеней. Иногда такое утолщение распространяется на голеностопные суставы и тыльную поверхность стоп, но практически никогда не поднимается выше колен



Рис. 18.33. Рентгенограмма кисти больного с тиреоидной остеопатией. Обратите внимание на выраженное утолщение надкостницы проксимальных пальцевых фаланг

изменений не обязательно переходит в следующий. К изменениям первого класса относятся ретракция верхнего века. Это характерно для активного тиреотоксикоза и обычно исчезает при его устранении. Данный признак наблюдается при тиреотоксикозе любого генеза, поскольку обусловлен адренергической стимуляцией соответствующих мышц. Изменения 2–6-го классов отражают инфильтративный процесс в мышцах и других тканях глазницы и специфичны для болезни Грейвса. Ко 2-му классу относятся изменения мягких тканей глаза с периорбитальным отеком, застойными явлениями в конъюнктиве и ее набуханием (хемоз). Изменения 3-го класса включают экзофтальм, который измеряют экзофтальмометром Гертеля, регистрируя расстояние между вершиной роговицы и латеральным краем глазницы (рис. 18.34). Верхние границы нормы для этого показателя зависят от расы и указаны в сноске под табл. 18.9. Вовлечение в процесс наружных глазных мышц глаз относят к 4-му классу изменений, причиной которых обычно является фиброз. Мышцы лишаются способности к расслаблению, что препятствует сокращению мышц-антагонистов. Чаще всего инфильтративным процессом поражается нижняя прямая мышца, что и определяет вертикальный парез взора, характерный для офтальмопатии Грейвса. Следующей по частоте поражается медиальная прямая мышца, что нарушает латеральный поворот глаза. Для 5-го класса изменений характерно поражение роговицы (кератит), развивающееся из-за неполного смыкания век. Потеря зрения формирует 6-й класс. Поражение зрительного нерва обусловлено, вероятно, его ишемией вследствие сдавления увеличенными наружными мышцами глаза. Как уже отмечалось, причиной тиреоидной офтальмопатии является лимфоцитарная инфильтрация и отек соединительной и мышечной тканей глаза. Поскольку глазница имеет костные стенки, набухание наружных глазных мышц приводит к выпячиванию глазного яблока, а нарушение движений этих мышц обусловливает диплопию. В увеличении размеров мышц глаз можно убедиться при КТ или МРТ глазниц (рис. 18.35).

Тиреоидная дермопатия означает утолщение кожи, особенно в нижней части голеней, из-за накопления гликозаминогликанов (см. рис. 18.32). Этот признак имеет место всего у 2–3% больных с болезнью Грейвса. Обычно он сочетается с офтальмопатией и очень высоким титром ТСА в сыворотке. Кожа настолько утолщается, что ее невозможно собрать в складку. Иногда дермопатия захватывает всю нижнюю конечность и распространяется на стопу. Костные изменения (остеопатия, или тиреоидная акропатия) с поднадкостничным формированием и набуханием костной ткани особенно часто наблюдаются в пястьях (см. рис. 18.33) и имеют вид булавовидных расширений пальцевых фаланг. Это также встречается относительно редко. Более часто при болезни Грейвса находят отслоение ногтей (онихолиз), подобное тому, что наблюдается при их быстром росте (рис. 18.36).

Таблица 18.9. Классификация глазных изменений при болезни Грейвса[1]

Класс	Изменения
0	Отсутствие признаков или жалоб
1	Только признаки (ретракция верхнего века, пристальность взгляда, неполное смыкание век); жалобы отсутствуют
2	Вовлечение в процесс мягких тканей (наличие жалоб и признаков)
3	Экзофтальм (измеренный экзофтальмометром Гертеля)[2]
4	Вовлечение в процесс наружных глазных мышц
5	Вовлечение в процесс роговицы
6	Потеря зрения (вовлечение в процесс глазного нерва)

[1] *Werner S.C.:* Classification of the eye changes of Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab. 1969; 29: 782 и 1977; 44: 203. Воспроизведено с разрешения.

[2] Верхние границы нормы зависят от расы. Для белой и желтой расы — 20 мм; для черной — 22 мм. Увеличение показателя на 3–4 мм считается легким, на 5–7 мм — умеренным, а на 8 мм и более — тяжелым поражением. Изменения других классов также можно разделить на легкие, умеренные и тяжелые.

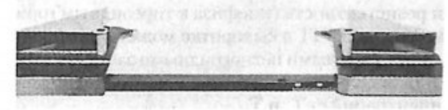


Рис. 18.34. Экзофтальмометр Гертеля



Рис. 18.35. КТ глазницы больного с тяжелой офтальмопатией и потерей зрения. Обратите внимание на выраженное увеличение наружных глазных мышц кзади со сдавлением зрительных нервов на вершине конуса глазниц

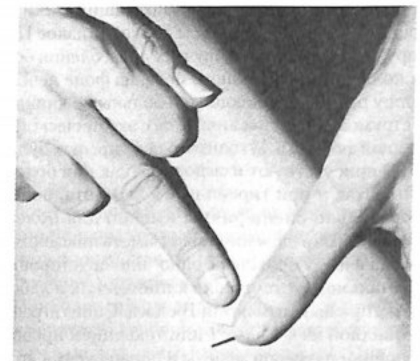


Рис. 18.36. Онихолиз (отслоение ногтей от ногтевого ложа) при болезни Грейвса (обычно спонтанно проходит по мере улучшения состояния больного)

Б. Лабораторные данные

Диагноз гипертиреоза устанавливают при обнаружении повышенных уровней свT_4 и сниженных концентраций ТТГ в сыворотке (рис. 18.37). Примерно у 5% больных уровень свT_4 остается нормальным, но повышено содержание T_3. В таких случаях говорят о T_3-токсикозе. При очень легкой болезни Грейвса в пределах нормальных колебаний могут находиться уровни и свT_4, и T_3, но тем не менее они оказываются достаточно высокими, чтобы снизить содержание ТТГ в сыворотке. Эти случаи называют субклиническим гипертиреозом. Одновременно повышенные концентрации свT_4 и ТТГ на фоне высокого ПРЙ заставляют предполагать ТТГ-секретирующую опухоль гипофиза

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

или резистентность гипофиза к тиреоидным гормонам. Уровень ТТГ в сыворотке может быть низким и у лиц с тяжелыми нетиреоидными заболеваниями, но в таких случаях обычно находят также снижение концентраций свT_4 и T_3.

При синдроме **семейной дисальбуминемической гипертироксинемии** в сыворотке больных присутствует аномальный альбуминоподобный белок, связывающий T_4, но не T_3. Это приводит к повышению уровня общего T_4 и ИСТ, но концентрации свT_4, T_3 и ТТГ в сыворотке обычно остаются нормальными. В таких случаях сохраняется эутиреоидное состояние, на что, помимо отсутствия клинических признаков гипертиреоза, указывают нормальные уровни T_3 и ТТГ в сыворотке.

При наличии офтальмопатии у больных с низким уровнем ТТГ и повышенным свT_4 в сыворотке дальнейшего подтверждения диагноза болезни Грейвса не требуется. В отсутствие офтальмопатии, при гипертиреоидном состоянии больного (независимо от наличия зоба) следует определить ПРЙ. Для болезни Грейвса характерно повышенное ПРЙ щитовидной железой. Низкое же поглощение наблюдается у больных с рядом форм транзиторного гипертиреоза — подострым, «молчащим» или послеродовым тиреоидитом (см. ниже). Низкое ПРЙ обнаруживается также в случаях потребления больших количеств стабильного йода, на фоне лечения T_4 или у редко встречающихся больных с яичниковой струмой (тератома яичников с эктопической тиреоидной тканью). Аутоантитела к тиреоглобулину и ТПО присутствуют в сыворотке как при болезни Грейвса, так и при тиреоидите Хашимото, но ТСА относительно специфичны именно для болезни Грейвса. Их определение может иметь диагностическое значение у больных с одно- или двусторонним экзофтальмом в отсутствие клинических и лабораторных признаков болезни Грейвса. Сцинтиграфию щитовидной железы с ^{123}I или технецием проводят для оценки размеров железы и обнаружения «горячих» и «холодных» узлов в ней. КТ или МРТ глазниц выявляет увеличение размеров наружных глазных мышц в большинстве случаев болезни Грейвса, даже в отсутствие клинических признаков офтальмопатии. При наличии последних глазные мышцы бывают резко увеличенными (см. рис. 18.35).

Другие проявления

Иногда болезнь Грейвса имеет необычные проявления, что затрудняет диагностику. Резкую атрофию мышц, характерную для тяжелой миопатии, необходимо отличать от первичного нервно-мышечного заболевания. **Периодический тиреотоксический паралич** обычно встречается у больных мужчин азиатского происхождения, проявляясь внезапными приступами вялого паралича и гипокалиемией, обусловленной перемещением K^+ в клетки. Как правило, такие приступы проходят самопроизвольно и предотвращаются калиевыми добавками и β-адреноблокаторами. Излечение тиреотоксикоза приводит к исчезновению приступов паралича. Синдром **«тиреотоксического сердца»** особенно часто встречается у больных старше 60 лет и проявляется в основном мерцательной аритмией, не снимаемой дигоксином, или сердечной недостаточностью с высоким минутным объемом. Примерно в 50% таких случаев исходные заболевания сердца отсутствуют, а излечение тиреотоксикоза сопровождается нормализацией сердечных функций. У некоторых пожилых больных отмечается потеря веса, небольшое увеличение щитовидной железы, мерцательная аритмия и тяжелая депрессия без всяких признаков усиления эффектов катехоламинов. В таких случаях говорят об **«апатичном тиреотоксикозе»**. Наконец, у молодых женщин первыми жалобами могут быть аменорея или бесплодие. Во всех перечисленных случаях диагноз гипертиреоза обычно подтверждается результатами тщательных клинических и лабораторных исследований.

Осложнения

Острое нарастание всех симптомов и признаков тиреотоксикоза, нередко с угрожающими жизни последствиями, называют **тиреотоксическим кризом** (см. гл. 25). Иногда такой криз проявляется лишь необъяснимой пирогенной реакцией после тиреоидэктомии при недостаточной предоперационной подготовке больных. Чаще же оперативное вмешательство, радиойодтерапия или роды на фоне сохраняющегося тиреотоксикоза приводят к резкому обострению всех его симптомов. Провоцировать тиреотоксический криз могут также декомпенсация сахарного диабета, травмы, острые инфекции, аллергические реакции и инфаркт миокарда. Криз проявляется резким возрастанием основного обмена и усилением адренергических реакций. Температура тела повышается до 38–41 °С, появляется чувство жара и профузное потоотделение. Усиливается тахикардия, часто сопровождающаяся мерцательной аритмией и дальнейшим ростом пульсового давления. Возможно развитие сердечной недостаточности. Симптомы со стороны ЦНС включают

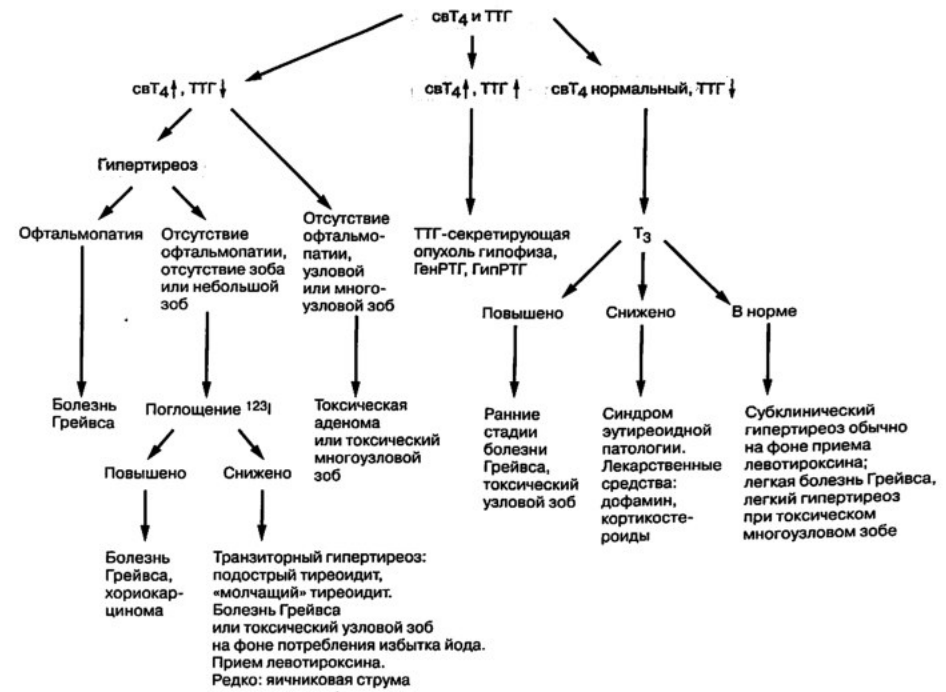


Рис. 18.37. Лабораторные данные, используемые при дифференциальной диагностике гипертиреоза (подробности в тексте)

резкое возбуждение, беспокойство, делирий и кому. Возникают тошнота, рвота и понос; нередко развивается желтуха. Смерть наступает от сердечной недостаточности и шока.

Раньше считали, что причиной тиреотоксического криза является внезапный выброс запасов T_4 и T_3 из щитовидной железы. Однако в период криза уровни T_4 и T_3 в сыворотке часто не выше, чем при тяжелом тиреотоксикозе вне криза. Не доказано также, что криз связан с избыточной продукцией T_3. Известно, что при тиреотоксикозе увеличено число адренорецепторов и повышена чувствительность сердца и нервной системы к катехоламинам, а снижение связывающей емкости ТСГ приводит к повышению уровней свT_4 и свT_3. Современные представления заключаются в том, что острые заболевания, инфекции или хирургический стресс приводят в выбросу катехоламинов в кровь, а это на фоне увеличения числа адренорецепторов в сочетании с повышенными уровнями свободных тиреоидных гормонов и обусловливает развитие тиреотоксического криза.

Наиболее ярким диагностическим признаком криза является гиперпирексия, не соответствующая другим проявлениям тиреотоксикоза. При лабораторном исследовании сыворотки находят высокие уровни T_4 и свT_4 и низкие концентрации ТТГ (см. гл. 25).

Лечение болезни Грейвса

Хотя в основе болезни Грейвса лежат аутоиммунные реакции, лечение направлено в основном на устранение гипертиреоза. Существуют три способа лечения этого заболевания: 1) медикаментозная терапия антитиреоидными средствами; 2) хирургическая операция; 3) радиойодтерапия.

А. Антитиреоидные средства

Антитиреоидные вещества — ПТУ и тиамазол — подавляют йодирование тиреоглобулина и образование T_4 и T_3 в щитовидной железе, ингибируя активность ТПО. ПТУ (но не тиамазол) блокирует также превращение T_4 в T_3 на периферии, хотя этому обычно не придают клинического значения. Кроме того, оба вещества обладают иммуносупрессивным действием, что может обусловливать ремиссию заболевания, которая наступает у некоторых больных через 1–2 года после лечения. Антитиреоидные средства в качестве первой линии терапии наиболее эффективны, как правило, у молодых больных с небольшой щитовидной железой и легким тиреотоксикозом. Эти средства применяют в течение 1–2 лет, а затем уменьшают их дозы или вообще отменяют, чтобы проверить возможность наступления ремиссии. Ремиссией считают нормализацию функции щитовидной железы, сохраняющуюся на протяжении 1 года после отмены препаратов. Она наблюдается у 20–50% больных, но не всегда сохраняется пожизненно. Лечение антитиреоидными средствами обычно начинают с больших доз. После нормализации биохимических признаков тиреотоксикоза (через 4–12 недель) эутиреоз поддерживают меньшими дозами. Лечение ПТУ чаще всего начинают с 100 мг каждые 8 часов, а через 4–8 недель дозы снижают до 50–200 мг один или два раза в сутки. Многие клиницисты предпочитают назначать тиамазол, поскольку он действует дольше, и его можно принимать всего 1 раз в сутки. Обычно лечение этим препаратом начинают с дозы в 10–20 мг, принимаемой каждое утро на протяжении 1–2 месяцев. Затем дозы снижают до поддерживающих (5–10 мг). Наиболее надежным лабораторным показателем ранней реакции на терапию является снижение уровней свT_4 и T_3 в сыворотке. Концентрация ТТГ часто остается сниженной в течение многих недель и даже месяцев после начала лечения и поэтому не отражает раннего эффекта терапии.

Альтернативный подход заключается в применении ПТУ или тиамазола до достижения эутиреоза (в течение 3–6 месяцев), но затем дозы антитиреоидных средств не снижают, а добавляют к ним T_4 примерно по 0,1 мг в сутки. Такая комбинированная терапия продолжается еще 1–2 года. После этого или при нормализации размеров щитовидной железы лечение прекращают. Добавление T_4 препятствует развитию гипотиреоза, обусловленного высокими дозами антитиреоидных средств, но частота рецидивов болезни Грейвса в таких случаях практически не отличается от таковой при использовании только ПТУ или тиамазола; кроме того, комбинированная терапия обходится дороже.

1. Длительность терапии и другие факторы, влияющие на вероятность ремиссии. Обычная продолжительность терапии антитиреоидными средствами составляет 1–2 года, хотя в редких случаях ее приходится проводить дольше (в течение десятилетий). Постоянной ремиссии с наибольшей вероятностью можно ожидать в следующих обстоятельствах: 1) при нормализации размеров щитовидной железы; 2) при сохранении эутиреоза на фоне приема относительно малых доз антитиреоидных средств; 3) при исчезновении ТСА из сыворотки к концу лечения.

2. Побочные эффекты антитиреоидных средств. При приеме антитиреоидных средств возможны как слабые (сыпь), так и тяжелые аллергические реакции (агранулоцитоз). Первые наблюдаются примерно у 5% больных, а вторые — еще реже (примерно в 0,5% случаев). Сыпь часто устраняется антигистаминными средствами, и лишь в очень тяжелых случаях может потребовать отмены терапии. С другой стороны, развитие агранулоцитоза требует немедленного прекращения приема антитиреоидных средств, назначения антибиотиков и использования других методов лечения (обычно радиойодтерапии). На агранулоцитоз указывает боль при глотании и лихорадка. Все больные, получающие антитиреоидные средства, должны знать, что при появлении боли при глотании или лихорадки необходимо сразу же прекратить прием препаратов, обратиться к врачу и сдать кровь на анализ. При нормальном числе лейкоцитов лечение возобновляют. К тяжелым, но редким осложнениям антитиреоидной терапии, требующим ее отмены, относятся холестатическая желтуха (при приеме тиамазола), гепатотоксичность и васкулит (при приеме ПТУ), а также острый артрит (в обоих случаях).

Б. Радиойодтерапия

В США для лечения болезни Грейвса у лиц старше 21 года чаще всего используют ^{131}I (в виде йодида натрия). В отсутствие исходных заболеваний сердца радиоактивный йод можно сразу вводить в дозе 80–200 мкКи на грамм веса щитовидной железы, рассчитанного по данным физикального

исследования. Поправку на поглощение йода железой вносят, используя следующее уравнение:

$$\text{Доза} = \frac{80\text{–}200\ \text{мкКи}}{\text{вес железы в г}} \times \frac{\text{вес железы в г}}{\text{доля } ^{131}\text{I, поглощаемого железой за 24 часа}}$$

Через 2–6 месяцев после однократного приема внутрь капсулы с радиоактивным йодом размеры щитовидной железы обычно уменьшаются, и восстанавливается эутиреоз. У пожилых больных, при наличии исходных сердечно-сосудистых и других заболеваний, при тяжелом тиреотоксикозе или крупном зобе (> 100 г) эутиреоидного состояния следует добиваться до введения ^{131}I, поскольку в течение нескольких недель после его введения возможно обострение тиреотоксикоза. С этой целью лучше использовать тиамазол, так как ПТУ снижает эффективность радиойодтерапии. После достижения эутиреоза тиамазол отменяют за 5–7 дней до введения ^{131}I.

Практически неизбежным осложнением радиойодтерапии является гипотиреоз. В первые 6–12 месяцев после приема ^{131}I он развивается более чем в 80% случаев и является наилучшей гарантией отсутствия рецидива тиреотоксикоза. После приема ^{131}I каждые 6–8 недель определяют уровни свT_4 и ТТГ в сыворотке, и при появлении признаков гипотиреоза быстро начинают заместительную терапию T_4 в дозе 0,05–0,2 мг в сутки. Длительные наблюдения за больными показывают, что радиойодтерапия не приводит к бесплодию и порокам развития у плодов и не увеличивает частоту рака щитовидной железы. Относительным противопоказанием к радиойодтерапии болезни Грейвса является тяжелая офтальмопатия, так как введение ^{131}I может обострять глазные проявления этого заболевания. Обострение болезни Грейвса особенно вероятно у больных с тяжелым тиреотоксикозом и у курильщиков. Однако его можно предотвратить введением преднизона по 40–60 мг в сутки на протяжении 1–2 месяцев после радиойодтерапии.

Лечение болезни Грейвса антитиреоидными средствами также не исключает развития гипотиреоза в отдаленном периоде (из-за аутоиммунной деструкции щитовидной железы). Поэтому все больные нуждаются в пожизненном наблюдении.

В. Хирургическое лечение

Субтотальная или тотальная тиреоидэктомия является методом выбора лечения болезни Грейвса в следующих случаях: 1) при очень крупном зобе или наличии узловых образований в щитовидной железе; 2) при аллергии на антитиреоидные средства или отказе от их приема; 3) при отказе больных от радиойодтерапии; 4) при беременности и непереносимости медикаментозной терапии. Предоперационная подготовка имеет целью достижение эутиреоза, которого добиваются назначением антитиреоидных средств в течение примерно 6 недель. Кроме того, накануне операции больным дают дважды по 5 капель насыщенного раствора йодида калия, что уменьшает кровенаполнение щитовидной железы и облегчает хирургическое вмешательство.

Относительно необходимого объема резекции железы существуют разногласия. Сохранение слишком большого остатка тиреоидной ткани грозит рецидивом заболевания. Поэтому рекомендуется тотальная тиреоидэктомия. Некоторые хирурги оставляют небольшое количество ткани одной из долей железы, но в большинстве случаев это не предотвращает развития гипотиреоза и необходимости заместительной терапии T_4.

Такие осложнения операции, как гипопаратиреоз и повреждение возвратного гортанного нерва, встречаются примерно у 1% больных.

Г. Другие виды медикаментозного лечения

В острой стадии тиреотоксикоза показано назначение β-адреноблокаторов. Пропранолол (10–40 мг каждые 6 часов) или его пролонгированный препарат, а также надолол, атенолол и метопролол снимают многие адренергические симптомы, включая тахикардию, артериальную гипертонию и мерцательную аритмию. По мере нормализации уровней свT_4 и T_3 в сыворотке эти вещества постепенно отменяют. Необходимы достаточное питание и покой. Синтез и секрецию тиреоидных гормонов, равно как и превращение T_4 в T_3 на периферии, снижают также натриевая соль иоподовой кислоты и иопановая кислота (применяемые для холецистографии). В дозе 1 г эти вещества способствуют быстрому восстановлению эутиреоза при тяжелом тиреотоксикозе. Однако при их введении щитовидная железа насыщается йодидом, что блокирует поглощение ею ^{131}I. Поэтому такие средства нельзя назначать непосредственно перед радиойодтерапией. При тяжелом тиреотоксикозе можно применять холестирамин в дозе 4 г трижды в сутки, так как он снижает содержание T_4 в сыворотке, связывая его в кишечнике.

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

Выбор методов лечения

Выбор методов лечения болезни Грейвса зависит от ее тяжести и предпочтений врача. В США, например, предпочитают радиойодтерапию, а в Европе и Азии — лечение антитиреоидными средствами. С последних лучше начинать лечение детей и подростков, а также взрослых больных с легкой формой заболевания и небольшим зобом. Во всех других случаях (за исключением перечисленных выше) методом выбора остается радиойодтерапия.

Лечение осложнений

А. Тиреотоксический криз

Тиретоксический криз требует интенсивной терапии. Для купирования сердечных аритмий каждые 10 минут внутривенно медленно вводят по 1–2 мг пропранолола (до общей дозы в 10 мг) или каждые 6 часов дают внутрь по 40–80 мг этого вещества. Большие дозы пропранолола блокируют также периферическое превращение T_4 в T_3. Эсмолол, очень быстро действующий β-адреноблокатор, вначале вводят в нагрузочной дозе 250–500 мг/кг/мин, а затем по 50 мг/кг/мин, проверяя эффект по частоте сердечных сокращений. При тяжелой сердечной недостаточности или аритмиях, когда β-адреноблокаторы могут быть противопоказаны, целесообразно использовать верапамил в дозе 5–10 мг. Синтез тиреоидных гормонов блокируют введением ПТУ (по 250 мг каждые 6 часов). При тиреотоксическом кризе лучше использовать именно ПТУ, а не тиамазол, так как ПТУ блокирует превращение T_4 в T_3. При невозможности приема препаратов через рот тиамазол (60 мг каждые 24 часа) или ПТУ (400 мг каждые 6 часов) вводят в свечах или клизмах[1]. Назначают также по 10 капель насыщенного раствора йодида калия дважды в сутки (для блокады секреции тиреоидных гормонов). Как отмечалось выше, в качестве источника йода, блокирующего превращение T_4 в T_3, можно применять и рентгеноконтрастные вещества — натриевую соль иоподовой кислоты и иопановую кислоту, однако в США эти вещества в настоящее время не выпускаются. Обычно рекомендуют вводить гидрокортизона гемисукцинат (или его эквавалент) в дозе 50 мг каждые 6 часов, но значение этих средств для купирования криза остается неясным. Поддерживающие меры включают холодные обертывания и введения ацетаминофена для снижения температуры тела. Аспирин противопоказан, так как, связываясь с ТСГ, он увеличивает концентрации свT_4. Необходимо поддерживать также водно-электролитный баланс и питание больного. Из седативных средств можно использовать фенобарбитал, поскольку он ускоряет периферический метаболизм и инактивацию T_4 и T_3. При сердечной недостаточности применяют кислород, диуретики и сердечные гликозиды. Наконец, следует устранять исходные заболевания, которые могли вызвать обострение тиреотоксикоза. В редких случаях проводят плазмаферез или перитонеальный диализ для снижения высокого уровня тиреоидных гормонов в крови (см. гл. 25).

Б. Офтальмопатия

В легких случаях высокое изголовье во время сна и прием диуретиков могут уменьшать периорбитальный отек. Как отмечалось выше, обострение офтальмопатии после радиойодтерапии можно предотвратить быстрым применением преднизона в дозе 40 мг в сутки с последующим ее снижением на 10 мг каждые 2 недели. Лечение тяжелой офтальмопатии требует совместных усилий эндокринолога и офтальмолога. При острых воспалительных реакциях часто помогает короткий курс кортикостероидной терапии в высоких дозах (например, дробный прием преднизона по 100 мг в сутки в течение 7–14 дней с последующим постепенным снижением дозы на протяжении 6–12 недель). Можно использовать и внутривенную пульс-терапию высокими дозами глюкокортикоидов. При неэффективности кортикостероидной терапии или рецидиве офтальмопатии (на фоне снижения дозы глюкокортикоидов) применяют дробное облучение ретробульбарной области. Обычно общая поглощенная доза облучения за 2 недели составляет 20 Гр. При этом необходимо экранировать хрусталик и структуры передней камеры глаза.

В очень тяжелых случаях, грозящих потерей зрения, проводят хирургическую декомпрессию глазниц. Боковые стенки глазницы удаляют, подходя к ним через верхнечелюстную пазуху. Возможен и другой подход — непосредственно под глазным яблоком. Обе операции позволяют уменьшить степень экзофтальма каждого глаза на 5–7 мм. После стихания острого процесса у больных часто сохраняется двоение в глазах или несмыкание век из-за фиброза и контрактуры мышц или послеоперационного смещения глазных яблок; эти осложнения можно устранить косметическими операциями.

[1] **Тиамазол для ректального введения:** 1200 мг тиамазола растворяют в 12 мл воды, к которой добавлена смесь 2 капель Span 80 с 52 мл масла какао, подогретая до 37 °C. Тщательно эмульгируют, разливают по 2, 6 мл в формы для свечей и охлаждают. Из каждой свечи всасывается примерно 60 мг тиамазола (Nabil et al., 1982).

ПТУ для ректального введения: для первой клизмы 400 мг ПТУ растворяют в 60 мл жидкого вазелина, а для последующих — в 60 мл Fleet Phospho-Soda.

В. Тиреотоксикоз и беременность

Во время беременности тиреотоксикоз развивается примерно у 0,1% женщин. Важно помнить, что к концу первого триместра беременности уровень ТТГ в сыворотке оказывается ниже нормы почти у 20% здоровых женщин. Это объясняется стимулирующим ТТГ-Р действием ХГЧ, содержание которого достигает максимума именно в эти сроки. Однако при неукротимой рвоте беременных уровень ХГЧ возрастает настолько, что может стать причиной легкого гипертиреоза («гестационный тиреотоксикоз»). Лечения в таких случаях не требуется, поскольку после прекращения неукротимой рвоты (обычно в середине беременности) гипертиреоз исчезает самопроизвольно. В других случаях назначают антитиреоидные средства, а решение о более радикальном лечении принимают уже после родов. Беременность является абсолютным противопоказанием к радиойодтерапии, так как радиоактивный йод свободно проникает через плаценту и может повреждать щитовидную железу плода. Дозировки антитиреоидных средств должны быть минимально достаточными для купирования симптомов тиреотоксикоза, поскольку и ПТУ, и тиамазол также проникают через плаценту и могут нарушать функцию щитовидной железы плода. ПТУ обладает двумя преимуществами перед тиамазолом: 1) он лишен тератогенного эффекта, который иногда наблюдается при использовании тиамазола (аплазия кожи); 2) хуже проходит через плаценту. Однако при аллергии к ПТУ или недостаточной его эффективности приходится применять тиамазол. Если заболевание купируется ПТУ вначале по 250 мг/сутки (в дробных дозах), а затем в поддерживающих дозах 25–100 мг/сутки, то вероятность гипотиреоза у плода крайне мала. Показатель ИСТ или уровень свT_4 следует поддерживать на верхней границе нормы, снижая дозы антитиреоидных средств, не следует добавлять T_4. В третьем триместре беременности нужно определять содержание ТСА в сыворотке; высокие их титры ассоциируются с болезнью Грейвса у новорожденных (см. ниже). Прием антитиреоидных средств не является препятствием для грудного вскармливания, поскольку их содержание в грудном молоке настолько мало, что не влияет на функцию щитовидной железы новорожденных.

Трансплацентарный перенос ТСА является причиной **неонатальной болезни Грейвса**. Этот синдром чаще всего наблюдается у новорожденных, матери которых страдают активной болезнью Грейвса, но иногда и в тех случаях, когда мать находится в состоянии гипотиреоза после ранее проведенной радиойодтерапии, но в ее крови еще сохраняются ТСА. Признаки заболевания у новорожденных не всегда очевидны, так как принимаемые матерью антитиреоидные средства могут влиять и на щитовидную железу плода. Однако обычно ребенок рождается небольшим, с вялыми мышцами, тахикардией, лихорадкой и часто с признаками внутриутробной гипоксии или желтухой; щитовидная железа увеличена, нередко отмечается и экзофтальм. Возможно развитие сердечной недостаточности. Для неонатальной болезни Грейвса характерны высокие показатели ИСТ и свT_4, резкое повышение уровня T_3 и снижение концентрации ТТГ в сыворотке, тогда как у здоровых новорожденных содержание ТТГ обычно повышено. Созревание костей может быть ускоренным. В сыворотке матери и ребенка обычно присутствуют ТСА. Через 4–12 недель, когда титр ТСА в сыворотке ребенка падает, тиреотоксикоз самопроизвольно исчезает. Для лечения неонатального тиреотоксикоза применяют ПТУ в дозе 5–10 мг/кг в сутки (дробно, каждые 8 часов), раствор Люголя по 1 капле (8 мг йодида калия) каждые 8 часов и пропранолол в дозе 2 мг/кг в сутки (дробно). По показаниям используют антибиотики и седативные средства, а также поддерживающую терапию. Необходимо достаточное питание. При очень тяжелом токсикозе можно назначить кортикостероиды (преднизон по 2 мг/кг в сутки), которые блокируют превращение T_4 в T_3. По мере улучшения состояния ребенка дозы всех препаратов постепенно уменьшают, и обычно через 6–12 недель лечение можно полностью отменить.

В сыворотке матери могут присутствовать и тиреоблокирующие аутоантитела, которые, проходя через плаценту, становятся причиной транзиторного гипотиреоза у новорожденного. В таких случаях иногда требуется кратковременное введение ребенку T_4.

Течение и прогноз

При лечении болезни Грейвса антитиреоидными средствами, как правило, наступает ремиссия, но через некоторое время почти в 25% случаев возникает рецидив. Поэтому всем больным, перенесшим болезнь Грейвса, показано пожизненное наблюдение.

2. Другие формы тиреотоксикоза

Токсическая аденома (болезнь Пламмера)

Гипертиреоз может быть следствием аденомы щитовидной железы, секретирующей большие количества T_3 и T_4. Заболевание начинается с небольшого автономно функционирующего узелка, который медленно увеличивается в размерах. Гиперсекреция тиреоидных гормонов тормозит продукцию ТТГ, в результате чего снижается функция контралатеральной доли щитовидной железы (рис. 18.38). В типичных случаях токсическая аденома обнаруживается у людей старше 40 лет, которые отмечают у себя быстрое увеличение давно существующего узла. Жалобы включают потерю веса, слабость, одышку, сердцебиения и непереносимость тепла. Инфильтративная офтальмопатия отсутствует. В одной из долей щитовидной железы пальпируется узел; вторая доля прощупывается с большим трудом. При лабораторном исследовании находят снижение уровня ТТГ и повышение концентрации T_3 в сыворотке. Содержание свT_4 часто остается на верхней границе нормы. При сцинтиграфии обнаруживается «горячий» узел с практическим отсутствием функции контралатеральной доли железы. Узел, как правило, представляет собой фолликулярную аденому и почти никогда не бывает злокачественным.

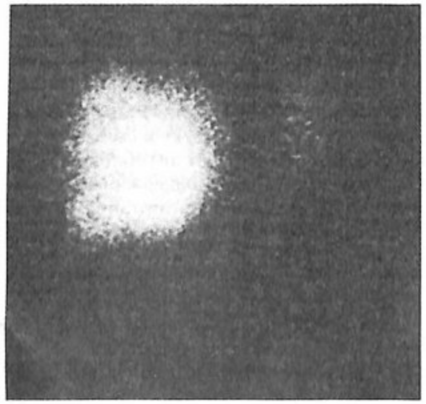


Рис. 18.38. Токсическая аденома щитовидной железы, выявляемая при сцинтиграфии с ^{99m}Tc-пертехнетатом. Обратите внимание на подавление функции контрлатеральной доли железы (справа)

Для лечения лучше всего использовать радиоактивный йод, поскольку контрлатеральная доля железы в таких случаях не подвергается облучению, и в дальнейшем можно надеяться на сохранение у больного эутиреоза. Для разрушения доброкачественного новообразования обычно приходится вводить 20–30 мКи радиоактивного йода. При очень крупном узле, вызывающем дисфагию, чувство давления в области шеи или затруднение дыхания, показана хирургическая операция. Антитиреоидные средства применяют для нормализации тиреоидной функции только в предоперационном периоде. Их не следует использовать для длительной терапии, поскольку (в отличие от болезни Грейвса) ремиссии в таких случаях добиться не удается.

Токсический многоузловой зоб

Это заболевание обычно развивается у пожилых людей с длительно существующим эутиреоидным многоузловым зобом. Больные обращаются к врачу по поводу тахикардии, сердечной недостаточности и аритмий. Жалобы иногда включают потерю веса, раздражительность, слабость, тремор и потливость. Многоузловой зоб может быть как небольшим, так и довольно крупным, и даже распространяться за грудину. При лабораторном исследовании находят снижение уровня ТТГ и повышение содержания T_3 в сыворотке; концентрация T_4 обычно возрастает в меньшей степени. Сцинтиграфия обнаруживает в щитовидной железе множественные функционирующие узлы или неравномерное, «пятнистое» распределение изотопа (рис. 18.39).

Развитие гипертиреоза у больных с давним многоузловым эутиреоидным зобом может провоцироваться фармакологическими дозами йодсодержащих соединений (так называемый феномен йод-Базедов, или йод-индуцированный гипертиреоз). Вероятно, некоторые узлы в щитовидной железе лишены способности адаптироваться к нагрузке йодидом, и поэтому начинают продуцировать избыточные количества тиреоидных гормонов. Таков, например, один из механизмов развития гипертиреоза после введения амиодарона (йодсодержащего антиаритмического препарата) (см. ниже).

Лечение токсического узлового зоба иногда связано со значительными трудностями, так как у пожилых больных часто имеются многочисленные сопутствующие заболевания. Методом выбора является устранение гипертиреоза с помощью антитиреоидных средств с последующей радиойодтерапией. При очень крупном зобе, если больной способен перенести операцию, можно прибегнуть к хирургическому лечению.

Амиодароновый тиреотоксикоз

Амиодарон — антиаритмический препарат, содержащий 37,3% йода по весу. Он накапливается в жировой ткани, миокарде, печени и легких, и его $t_{1/2}$ составляет примерно 50 суток. В США тиреотоксикоз развивается почти у 2% больных, получающих амиодарон. У одних он обусловлен избытком йода, у других — амиодароновым тиреоидитом с выбросом запасов тиреоидных гормонов в кровь вследствие воспаления щитовидной железы. Эти состояния можно различить с помощью доплеровского исследования кровотока в железе: при йод-индуцированном гипертиреозе кровоток усилен, а при тиреоидите — снижен. Лечение часто сопряжено со значительными трудностями. Йод-индуцированный тиреотоксикоз можно купировать тиамазолом в дозах 40–60 мг в сутки и β-адреноблокаторами. Для блокады дальнейшего поглощения йодида железой можно вводить перхлорат калия по 250 мг каждые 6 часов. Следует помнить, однако, что длительный прием высоких доз перхлората способствует развитию апластической анемии. В США этот препарат больше не выпускается. Амиодароновый тиреоидит поддается лечению преднизоном, который часто приходится принимать несколько месяцев. У некоторых больных гипертиреоз имеет смешанное происхождение и купируется сочетанием антитиреоидных средств с преднизоном. При неэффективности медикаментозной терапии может потребоваться тотальная тиреоидэктомия (см. гл. 25).

Подострый и «молчащий» тиреоидит

В данном контексте эти заболевания упоминаются лишь потому, что могут сопровождаться симптомами тиреотоксикоза (вследствие острого выброса T_4 и T_3 в кровь). Подострый и «молчащий» тиреоидит отличается от других форм гипертиреоза резко сниженным ПРЙ щитовидной железой, а также спонтанным исчезновением симптомов через несколько недель или месяцев.



Рис. 18.39. Токсический многоузловой зоб, выявляемый при сцинтиграфии с ^{99m}Tc-пертехнетатом. Обратите внимание на множественные функционирущие узлы в щитовидной железе. (Любезно предоставлено д-ром J. M. Lowenstein.)

Искусственный тиреотоксикоз

Некоторые, обычно психически неуравновешенные, люди скрытно принимают большие количества тиреоидных гормонов с целью снижения веса тела. Искусственный тиреотоксикоз чаще наблюдается у женщин, имеющих то или иное отношение к медицине и свободный доступ к соответствующим препаратам. Потеря веса, раздражительность, сердцебиения, тахикардия и тремор развиваются в отсутствие зоба и глазных симптомов. Характерными признаками являются низкий уровень ТТГ, высокие концентрации свT_4 и T_3 в сыворотке и полное отсутствие ПРЙ щитовидной железой. Лечение требует подробного разъяснения больным опасности длительного приема тиреоидных гормонов, приводящего к поражению сердца, мышечной слабости и остеопорозу. Иногда приходится проводить психотерапию.

Редкие формы тиреотоксикоза

А. Яичниковая струма

Этот синдром обусловлен гиперфункцией тиреоидной ткани, локализованной в тератоме яичников. Потеря веса и тахикардия выражены обычно в слабой степени; зоб и глазные симптомы отсутствуют. Уровни свT_4 и T_3 в сыворотке несколько повышены, а концентрация ТТГ и ПРЙ щитовидной железой

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

снижены. При сканировании всего тела обнаруживается накопление радиоактивного йода в тазовой области, а не в области шеи. Лечение сводится к удалению тератомы.

Б. Рак щитовидной железы

Ткань фолликулярного рака щитовидной железы способна накапливать радиоактивный йод, но очень редко превращает йодид в активные гормоны. Гипертиреоз при метастазирующем раке щитовидной железы наблюдался лишь в немногих случаях. Больные жалуются на слабость, потерю веса, сердцебиения. В щитовидной железе прощупывается узел, но офтальмопатия отсутствует. При сканировании всего тела накопление может обнаруживаться в участках, отдаленных от щитовидной железы (например, в костях или легких). Для разрушения метастазов и устранения тиреотоксикоза используют большие дозы ^{131}I.

В. Пузырный занос и хориокарцинома

При пузырном заносе и хориокарциноме вырабатываются большие количества ХГЧ, который обладает ТТГ-подобной активностью. Это может приводить к гиперплазии тиреоцитов, повышению ПРЙ щитовидной железой и снижению секреции ТТГ на фоне некоторого повышения уровней T_4 и T_3 в сыворотке. Пузырный занос и хориокарцинома редко сопровождаются явным тиреотоксикозом и излечиваются путем хирургической операции или химиотерапии.

Г. «Гамбургер-тиреотоксикоз»

Причиной эпидемии тиреотоксикоза на Среднем Западе США явилось потребление гамбургеров, приготовленных из мяса шейной вырезки быков, содержащего ткань щитовидной железы. В настоящее время Министерством сельского хозяйства США продажа такого мяса запрещена.

Д. Синдром неадекватной секреции ТТГ

В некоторых случаях повышение уровня свT_4 в сыворотке регистрируется на фоне повышенной или нормальной концентрации иммунореактивного ТТГ. В основе такого необычного сочетания лабораторных показателей может лежать либо ТТГ-секретирующая аденома гипофиза, либо неопухолевая гиперсекреция ТТГ гипофизом.

Больные с **ТТГ-секретирующей аденомой гипофиза** обычно обращаются к врачу по поводу легкого тиреотоксикоза с зобом. Иногда имеют место признаки недостаточности других гипофизарных гормонов, такие как центральный гипогонадизм с аменореей или импотенцией. В редких случаях ТТГ-секретирующая опухоль одновременно продуцирует гормон роста или пролактин. Глазные симптомы, характерные для болезни Грейвса, отсутствуют. При лабораторном исследовании находят повышенные уровни свT_4 и T_3, тогда как концентрация ТТГ (обычно не поддающаяся определению при болезни Грейвса) остается в границах нормальных колебаний или даже повышена. Такие опухоли секретируют большие количества α-субъединицы ТТГ, и молярное отношение этой субъединицы к ТТГ, превышающее 5,7, является диагностическим признаком ТТГ-секретирующей аденомы гипофиза[1].

Кроме того, в этих случаях большие дозы экзогенных тиреоидных гормонов не снижают уровень ТТГ в сыворотке. Иногда отмечается двустороннее сужение полей зрения, а при КТ или МРТ турецкого седла удается обнаружить опухоль гипофиза. Лечение включает купирование тиреотоксикоза с помощью антитиреоидных средств и удаление опухоли транссфеноидальным подходом. Такие опухоли часто весьма агрессивны и выходят за пределы турецкого седла. При невозможности их полного удаления проводят наружное облучение остатка и устраняют тиреотоксикоз с помощью радиойодтерапии. Во многих случаях секрецию ТТГ удается снизить, назначая длительно действующий аналог соматостатина (октреотид). У некоторых больных этот препарат тормозит и рост опухоли.

Неопухолевая гиперсекреция ТТГ гипофизом обусловлена, как правило, резистентностью тканей к T_3 и T_4 (см. ниже).

СИНДРОМ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ТИРЕОИДНЫМ ГОРМОНАМ

Различают две формы этого синдрома: 1) генерализованную резистентность к тиреоидным гормонам (ГенРТГ); 2) избирательную гипофизарную резистентность к ним (ГипРТГ).

ГенРТГ впервые была описана в 1967 г. как часть семейного синдрома, включающего глухонемоту, зернистость эпифизов на рентгенограмме, зоб и аномально повышенный уровень тиреоидных гормонов на фоне нормальной концентрации ТТГ в сыворотке. С этого времени в литературе появились описания более 500 таких случаев. Клинические проявления ГенРТГ непостоянны. Большинство больных остаются в эутиреоидном состоянии, но у некоторых наблюдаются зоб, замедление роста, задержка полового развития, рассеянное внимание, гиперактивность и тахикардия в покое. В 75% описанных случаев заболевание имело семейный характер и наследовалось как аутосомно-доминантный признак. При лабораторном исследовании находят повышение уровней T_4, свT_4 и T_3 в сыворотке на фоне нормальной или повышенной концентрации ТТГ. Введение T_3 обычно снижает уровень ТТГ, а молярное отношение α-субъединицы к ТТГ обычно остается ниже 1, что отличает этот синдром от ТТГ-секретирующих аденом. Кроме того, МРТ гипофиза у больных с ГенРТГ не выявляет опухоли гипофиза. При молекулярных исследованиях обнаруживаются точечные мутации гена ТРβ, меняющие строение рецептора таким образом, что он теряет способность связывать T_3, но сохраняет способность связывать ДНК. Взаимодействие неактивных димеров или гетеродимеров мутантного рецептора с ТЧЭ обусловливает, вероятно, постоянную репрессию генов-мишеней (см. рис. 18.20 и 18.21). Вариабельность клинических проявлений синдрома ГенРТГ можно отчасти объяснить разными точечными мутациями гена ТРβ в разных семьях. Выяснение характера мутации у отдельного больного позволяет диагностировать данный синдром у остальных членов семьи методами молекулярного скрининга.

У большинства больных с ГенРТГ дефект рецептора частично компенсируется повышенными уровнями T_3 и T_4, и лечение не требуется. Иногда в таких случаях ошибочно диагностируют болезнь Грейвса и подвергают больных радиойодтерапии или хирургической операции. Некоторые дети с этим синдромом нуждаются в лечении тиреоидными гормонами для устранения отставания в росте и умственном развитии.

Избирательная ГипРТГ встречается реже и проявляется симптомами легкого тиреотоксикоза с зобом и повышением уровней T_4 и T_3 в сыворотке на фоне нормальной или повышенной концентрации ТТГ. В настоящее время ГипРТГ не рассматривают в качестве отдельного синдрома. По всей вероятности, из-за малой чувствительности и специфичности признаков и симптомов легкого гипертиреоза его не всегда выявляют в отдельных случаях этого синдрома. Кроме того, резистентность к тиреоидным гормонам может быть неполной и в разных тканях выраженной в разной степени. Действительно, при обоих вариантах синдрома находили одинаковые мутации гена ТРβ. При тяжелых симптомах гипертиреоза используют β-адреноблокаторы, антитиреоидные средства или радиойодтерапию.

Мутации гена рецептора ТТГ (ТТГ-Р)

Мутации гена ТТГ-Р лежат в основе различных клинических синдромов. Соматические мутации, нарушающие строение трансмембранного домена ТТГ-Р, могут активировать рецептор, что приводит к образованию одиночных или множественных гиперфункционирующих аденом щитовидной железы, тогда как мутации в зародышевой линии клеток сопровождаются врожденным гипертиреозом, который можно спутать с неонатальной болезнью Грейвса. Мутации, нарушающие строение внеклеточного N-концевого домена ТТГ-Р обусловливают резистентность к ТТГ и субклинический или явный гипотиреоз. В одних случаях нормальный рост и развитие больных сохраняются, но уровень ТТГ в сыворотке постоянно повышен. В других имеет место тяжелый гипотиреоз (кретинизм) с низким содержанием свT_4, повышенным уровнем ТТГ в сыворотке и отсутствием реакции на экзогенный ТТГ. У таких больных может быть нарушено сопряжение ТТГ-Р с G_s-белком, необходимое для активации аденилатциклазы.

НЕТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ

Этиология

Нетоксический (т. е. не сопровождающийся гипертиреозом) зоб бывает как диффузным, так и узловым. В некоторых случаях он образуется вследствие стимуляции щитовидной железы ТТГ, что, в свою очередь, связано с нарушением синтеза тиреоидных гормонов. Иногда его причиной являются мутации генов, кодирующих процессы роста и функции тиреоцитов. Однако у многих больных зоб развивается по неизвестным причинам, так как уровень ТТГ в сыворотке у них остается нормальным. Некоторые причины нетоксического зоба перечислены в табл. 18.10. Наиболее распространенной из них во всем мире является дефицит йода («эндемический зоб»). Повсеместное использование йодированной соли и добавление йодидов

[1] Молярное отношение рассчитывают по формуле: α-субъединица (в мкг/л) / ТТГ (в мЕд/л) × 10. В норме (при нормальной секреции ТТГ и гонадотропинов) это отношение должно быть меньше 1.

в удобрения, корм животных и пищевые продукты резко снизило частоту эндемического зоба в развитых странах. Население США в настоящее время, по-видимому, не испытывает дефицита йода. Однако в ряде крупных регионов Центральной Африки, гористых областей Центральной Азии и Южной Америки, а также в части Центральной Европы и Индонезии (особенно Новой Гвинеи) население все еще потребляет недостаточное количество йода. Потребность взрослого человека в йоде составляет 150–300 мкг/сутки. В регионах эндемического зоба суточное потребление йода (и экскреция его с мочой) не достигает и 50 мкг, а там, где его очень мало, — менее 20 мкг. В некоторых областях зобом страдает 90% населения, и 5–15% детей рождаются с микседемой или неврологическими признаками кретинизма. Различия в распространенности зоба в таких районах могут быть связаны с действием других струмогенных факторов, таких как гойтрин (органическое соединение, присутствующее в некоторых корнеплодах и злаках) и гликозиды синильной кислоты (присутствующие в маниоке и капусте), усиливающих эффекты дефицита йода. Слабыми струмогенами являются также фенолы, фталаты, пиридины и ароматические углеводороды, содержащиеся в промышленных отходах.

Таблица 18.10. Причины доброкачественных узлов в щитовидной железе

1. Очаговый тиреоидит
2. Доминантный узел при многоузловом зобе
3. Доброкачественные аденомы
 а) Фолликулярные
 б) Из клеток Гюртле
4. Кисты щитовидной и околощитовидных желез, а также язычно-щитовидного протока
5. Агенезия одной из долей щитовидной железы
6. Гиперплазия остатка тиреоидной ткани после тиреоидэктомии
7. Гиперплазия остатка тиреоидной ткани после радиойодтерапии
8. Редкие: тератома, липома, гемангиома

Самая частая причина увеличения щитовидной железы в развитых странах — хронический тиреоидит (тиреоидит Хашимото; см. ниже). Механизмы развития зоба в отсутствие аутоиммунных процессов в щитовидной железе или дефицита йода остаются неизвестными. В некоторых случаях к этому могут приводить легкие нарушения синтеза тиреоидных гормонов (дисгормоногенез; см. выше) при относительно нормальной их секреции. Наконец, увеличение щитовидной железы может быть связано с мутациями генов, обусловливающими развитие доброкачественных (аденомы) или злокачественных (рак) новообразований.

Патогенез

Развитие нетоксического зоба при дисгормоногенезе или тяжелой йодной недостаточности сопровождается нарушением синтеза тиреоидных гормонов и вследствие этого — повышенной секрецией ТТГ. ТТГ вызывает диффузную гиперплазию щитовидной железы, вслед за чем развивается очаговая гиперплазия с некрозом и кровоизлияниями; постепенно появляются новые очаги гиперплазии. Очаговой, или узелковой, гиперплазии обычно подвергается один из клонов клеток, либо сохраняющих способность концентрировать, либо лишенных этой способности. Поэтому узлы бывают «горячими» (т.е. состоящими из клеток, накапливающих йод) и «холодными» (из клеток, не накапливающих йод), а также коллоидными (из клеток, синтезирующих тиреоглобулин) и микрофолликулярными (из клеток, не синтезирующих этот белок). Вначале гиперплазия тиреоцитов зависит от ТТГ, но позднее узлы становятся автономными. Таким образом, диффузный нетоксический ТТГ-зависимый зоб с течением времени может превращаться в многоузловой токсический и ТТГ-независимый.

В основе автономного роста и функционирования узлов щитовидной железы могут лежать мутации онкогена *gsp*, приводящие к активации G_S-белка клеточных мембран. Такие мутации очень часто обнаруживаются в ткани узлов у больных с многоузловым зобом. Хроническое повышение активности G_S-белка обусловливает пролиферацию и гиперфункцию тиреоцитов, даже при сниженной секреции ТТГ.

Эутиреоидный зоб часто обнаруживается и в тех регионах, население которых получает достаточные количества йода (например, в США). Среди женщин его частота достигает 15%. Как уже отмечалось, причины зоба в отсутствие дефицита йода, аутоиммунных заболеваний щитовидной железы или явных дефектов биосинтеза тиреоидных гормонов остаются неизвестными. В некоторых семьях с эутиреоидным многоузловым зобом обнаружены мутации гена тиреоглобулина, что свидетельствует о возможности столь незначительных нарушений синтеза тиреоидных гормонов, что это не приводит

к явному гипертиреозу или даже повышению уровня ТТГ в сыворотке.

Клинические проявления

А. Симптомы и признаки

Нетоксический зоб, как уже отмечалось, бывает как диффузным, так и многоузловым. Щитовидная железа на ощупь может быть плотной, но часто сохраняет мягкую или эластическую консистенцию. Со временем она постепенно увеличивается, и зоб может приобретать огромные размеры, распространяясь за грудину почти до дуги аорты. Цианоз и отек лица и расширение шейных вен при подъеме рук над головой (положительная **проба Пембертона**) указывает на препятствие оттоку по яремным венам (рис. 18.40). Возможны жалобы на чувство давления в шее, особенно при подъеме и опускании головы, и затрудненное глотание. В редких случаях имеет место парез голосовых связок из-за сдавления возвратного гортанного нерва. У подавляющего большинства больных сохраняется эутиреоз. Увеличение размеров щитовидной железы свидетельствует, по-видимому, о компенсированном гипотиреозе.

Б. Лабораторные данные

При лабораторном исследовании находят нормальный уровень свT_4 и, как правило, нормальную концентрацию ТТГ в сыворотке. Недостаточная продукция гормонов, по-видимому, компенсируется увеличением массы тиреоидной ткани. ПРЙ щитовидной железой зависит от содержания йода и уровня ТТГ и может быть повышенным, нормальным или сниженным.

В. Сканирование

При сканировании щитовидной железы обычно наблюдается «пятнистая» картина с очагами повышенного («горячие» узлы) и сниженного («холодные» узлы) поглощения изотопа. Введение тиреоидных гормонов (лиотиронина) не всегда снижает ПРЙ «горячими» узлами. Простым методом наблюдения за динамикой роста зоба является УЗИ, которое позволяет также обнаружить кистозные изменения и кальциноз отдельных узлов, что свидетельствует о предшествующем кровоизлиянии в ткань и ее некрозе.

Дифференциальная диагностика

Главное при дифференциальной диагностике — исключение рака щитовидной железы (см. ниже).

Лечение

За исключением случаев рака, нетоксический зоб требует лишь наблюдения. Он растет очень медленно и практически никогда не сопровождается симптомами сдавления или нарушения функции щитовидной железы. Введение тиреоидных гормонов редко приводит к значимому уменьшению его размеров. При длительно существующем зобе в нем могут образовываться очаги некроза, кровоизлияния и рубцевания, а также функционально автономные узлы, не регрессирующие под влиянием T_4. Кроме того, дозы T_4, необходимые для снижения уровня ТТГ в сыворотке, могут быть опасными, особенно у пожилых больных с повышенным риском мерцательной аритмии и остеопороза. Очаги автономии, присутствующие во многих нетоксических зобах, функционируют и растут независимо от ТТГ, и поэтому назначение T_4 может провоцировать ятрогенный тиреотоксикоз.

Хирургическая операция показана лишь в случаях быстро растущего зоба или вызывающего симптомы обструкции. Загрудинное распространение зоба само по себе не является показанием к операции. На рис. 18.41 показан многоузловой зоб, каким он выглядит при операции. Обратите внимание, что левая доля щитовидной железы распространяется вниз от середины щитовидного хряща почти до ключицы, смещая трахею вправо. Железа имеет бугристую поверхность и содержит множество крупных и мелких узлов. Многоузловой зоб редко бывает злокачественным, но его размеры и давление на соседние органы могут требовать субтотальной тиреоидэктомии.

При противопоказаниях к операции симптомы сдавления можно попытаться временно устранить разрушением функционирующей ткани радиоактивным йодом, достаточные дозы которого уменьшают размеры зоба примерно на 30–50%.

Течение и прогноз

При нетоксическом зобе противопоказаны фармакологические дозы йодида, так как они могут вызвать гипертиреоз или (в случае аутоиммунного процесса в щитовидной железе) гипотиреоз. Иногда отдельные узлы начинают усиленно функционировать, и нетоксический зоб превращается в узловой токсический (см. выше). Нетоксический зоб часто имеет семейный характер. Поэтому обследования и наблюдения должны распространяться и на членов семьи больного.

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

ТИРЕОИДИТ

1. Подострый тиреоидит

Подострый тиреоидит (тиреоидит Де Кервена, или гранулематозный тиреоидит) представляет собой воспалительное заболевание щитовидной железы, вероятнее всего, обусловленное вирусной инфекцией. О вирусной природе этого тиреоидита свидетельствует присутствие вирусов эпидемического паротита, Коксаки и аденовирусов в биоптатах щитовидной железы или повышение титра антивирусных антител в крови больных. В умеренно увеличенной щитовидной железе обнаруживаются признаки легкого воспаления с вовлечением капсулы. При гистологическом исследовании находят деструкцию паренхимы железы и большое количество крупных фагоцитов, в том числе гигантских клеток. Подострый тиреоидит чаще развивается в летние месяцы, у женщин и у носителей антигена HLA-Bw35.

Клинические проявления

А. Симптомы и признаки

У больных обычно повышается температура тела, возникает недомогание и боль в передней поверхности шеи, распространяющаяся до угла челюсти и вверх до уха с одной или обеих сторон. Вначале больные могут жаловаться на сердцебиения, раздражительность и потливость; при клиническом исследовании обнаруживается тахикардия, тремор и гиперрефлексия. Офтальмопатия отсутствует. Железа настолько болезненна, что больной не дает притронуться к ней. Однако признаки местного абсцесса (покраснение и повышение температуры кожи) также отсутствуют.

Б. Лабораторные данные

Результаты лабораторных исследований по ходу заболевания меняются (рис. 18.42). Вначале уровни свT_4 и T_3 повышаются, а концентрация ТТГ в сыворотке и ПРЙ щитовидной железой резко снижаются. Поскольку повышенное содержание тиреоидных гормонов в крови обусловлено выбросом из железы их готовых запасов, соотношение свT_4 и T_3 в сыворотке превышает норму. Регистрируется значительное повышение СОЭ, которая при определении методом Вестергрена иногда достигает 100 мм/час и более. Антитиреоидные аутоантитела в сыворотке, как правило, отсутствуют. По мере прогрессирования заболевания уровни свT_4 и T_3 снижаются, содержание ТТГ увеличивается, и развиваются симптомы гипотиреоза. Позднее возрастает ПРЙ щитовидной железой, что отражает восстановление ее функции после острого повреждения.

Дифференциальная диагностика

Подострый тиреоидит отличается от других вирусных заболеваний поражением именно щитовидной железы. От болезни Грейвса его отличает болезненность железы, низкое ПРЙ на фоне повышенных уровней T_3 и свT_4 в сыворотке и сниженного содержания ТТГ, а также отсутствие антитиреоидных аутоантител.

Лечение

Во многих случаях необходимо только симптоматическое лечение (например, аспирином[1] или другими нестероидными противовоспалительными средствами). При тяжелом течении заболевания или отсутствии эффекта нестероидных препаратов могут потребоваться глюкокортикоиды (например, преднизон по 20 мг/сут трижды в день в течение 7–10 дней). Для смягчения симптомов гипертиреоза в начальной фазе заболевания применяют β-адреноблокаторы. При появлении симптомов гипотиреоза можно назначить T_4 по 0,1–0,15 мг один раз в день. Лечение T_4 препятствует повышению уровня ТТГ, которое способствует обострению воспалительного процесса в щитовидной железе.

Течение и прогноз

Подострый тиреоидит через несколько недель или месяцев обычно полностью разрешается самопроизвольно. Иногда болезнь протекает волнообразно, и улучшение сменяется повторным обострением. В некоторых случаях вначале поражается одна доля железы, а затем и вторая (мигрирующий, или «ползучий», тиреоидит). Обострение может возникать на фоне снижения уровня свT_4, когда содержание ТТГ начинает расти, а функция щитовидной железы — восстанавливаться. Иногда заболевание продолжается годами с повторными вспышками воспаления. До 90% больных полностью выздоравливают, но примерно в 10% случаев сохраняется постоянный гипотиреоз, требующий длительного лечения T_4.

[1] Поскольку аспирин вытесняет свободный T_4 из связи с белком, вряд ли этот препарат является препаратом выбора. — *Прим. ред.*





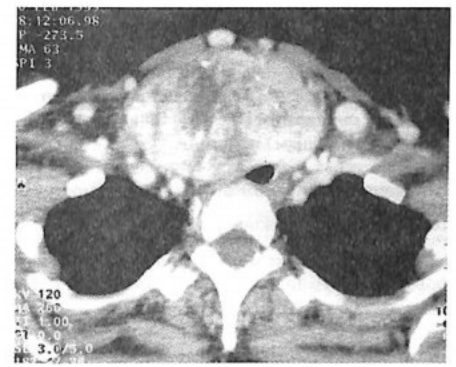


Рис. 18.40. Положительная проба Пембертона (покраснение и отек лица) при подъеме рук над головой. Смещение щитовидной железы вниз к яремной вырезке затрудняет отток по яремным венам. Большие размеры зоба у данной больной подтверждены МРТ. (*Basaria S., Salvatory R.* Pemberton sign. N Engl J Med. 2004; 350: 1338. Воспроизведено с разрешения.)

2. Хронический тиреоидит

В США именно хронический тиреоидит (тиреоидит Хашимото, лимфоцитарный тиреоидит) является наиболее частой причиной гипотиреоза и зоба. Он наверняка служит основной причиной зоба у детей и молодых людей и обусловливает «идиопатическую микседему», представляющую собой конечную стадию тиреоидита Хашимото с полным разрушением щитовидной железы. **Тиреоидит Риделя** может быть очень редким вариантом тиреоидита Хашимото, характеризующимся обширным фиброзом, распространяющимся на соседние ткани. Зоб Риделя, имеющий каменно-плотную консистенцию, следует отличать от рака щитовидной железы. Это заболевание ассоциируется также с фиброзом других тканей, включая средостение и забрюшинное пространство.

Этиология и патогенез

Тиреоидит Хашимото относят к аутоиммунным заболеваниям, для которых характерна сенсибилизация лимфоцитов к тиреоидным антигенам и продукция аутоаутоантител, взаимодействующих с этими антигенами (см. выше). Наибольшую роль при тиреоидите Хашимото играют аутоантитела к тиреоглобулину и ТПО, а также антитела, блокирующие ТТГ-Р. На ранних стадиях заболевания титр аутоантител к тиреоглобулину повышен в большей

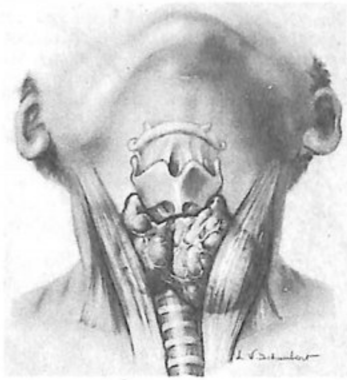


Рис. 18.41. Многоузловой зоб к моменту хирургической операции. Видно асимметричное увеличение щитовидной железы с узлами, а также смещение трахеи, вызванное резким увеличением одной из долей железы

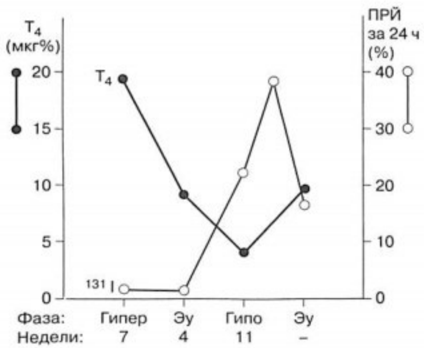


Рис. 18.42. Динамика уровня T_4 в сыворотке и захвата радиоактивного йода щитовидной железой при подостром, «молчащем» и послеродовом тиреоидите. В начальной фазе заболевания уровень T_4 в сыворотке повышен, и у больных могут иметь место симптомы тиреотоксикоза; однако поглощение радиоактивного йода резко снижено. До ремиссии возможны стадии эу- и гипотиреоза. (*Woolf P.D., Daly R.* Thyrotoxicosis with painless thyroiditis. Am J Med. 1976; 60: 73. Адаптировано с разрешения.)

степени, чем титр антител к ТПО. Позднее антитела к тиреоглобулину могут исчезать, но антитела к ТПО сохраняются в течение многих лет. У больных с **атрофическим тиреоидитом** и микседемой, а также у матерей, дети которых рождаются с **атиреоидным кретинизмом** (т.е. отсутствием тиреоидной ткани), в сыворотке могут присутствовать тиреоблокирующие аутоантитела. В щитовидной железе при тиреоидите Хашимото обнаруживается выраженная лимфоцитарная инфильтрация, нарушающая нормальное строение органа. Часто формируются лимфоидные фолликулы и зародышевые центры. Сохранившиеся эпителиальные клетки обычно увеличены и содержат эозинофильную цитоплазму (клетки Гюртле). Разрушение железы сопровождается падением уровней T_3 и свT_4 и повышением концентрации ТТГ в сыворотке. Вначале усиленная секреция ТТГ, приводящая к развитию зоба, компенсирует дефицит тиреоидных гормонов, но нередко размеры щитовидной железы начинают уменьшаться, и процесс заканчивается гипотиреозом.

Тиреоидит Хашимото занимает промежуточное положение в спектре заболеваний, на одном конце которого находится болезнь Грейвса, а на другом — идиопатическая микседема (рис. 18.43). Он относится к числу семейных болезней и может сопровождаться другими аутоиммунными расстройствами, включая пернициозную анемию, надпочечниковую недостаточность, идиопатический гипопаратиреоз, миастению и витилиго. Сочетание тиреоидита Хашимото с идиопатической надпочечниковой недостаточностью и (часто) сахарным диабетом 1-го типа называют **синдромом Шмидта**, или аутоиммунным полигландулярным синдромом (см. гл. 3).

Клинические проявления

А. Симптомы и признаки

Тиреоидит Хашимото обычно проявляется зобом; у больных при этом сохраняется эутиреоз или имеется легкий гипотиреоз. У женщин это заболевание встречается в 4 раза чаще, чем у мужчин. Боль отсутствует, и больные подчас обращают внимание на зоб только в случае его очень больших размеров. У больных пожилого возраста с тяжелым гипотиреозом щитовидная железа может быть маленькой и плотной (идиопатическая микседема).

Б. Лабораторные данные

Исследования выявляют множественные нарушения метаболизма йода. Из-за снижения активности ТПО нарушается его органификация, что доказывается положительными результатами пробы с перхлоратом. ПРЙ щитовидной железой может быть как высоким, так и нормальным или низким. Уровни тиреоидных гормонов в сыворотке обычно нормальны или несколько снижены; в последнем случае повышена концентрация ТТГ.

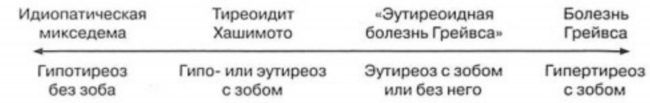


Рис. 18.43. Спектр аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, клинически проявляющихся идиопатической микседемой, нетоксическим зобом или диффузным токсическим зобом (болезнью Грейвса). Иногда аутоиммунные заболевания у одного и того же больного переходят от одной формы к другой

Наиболее ярким признаком является высокий титр аутоантител к тиреоидным антигенам. У большинства больных в сыворотке присутствуют аутоантитела к тиреоглобулину или ТПО. Диагностическое значение имеет также ТАБ, которая обнаруживает лимфоидную инфильтрацию щитовидной железы и присутствие в ней клеток Гюртле.

Дифференциальная диагностика

Тиреоидит Хашимото отличают от нетоксического зоба, вызванного другими причинами, определяя антитиреоидные аутоантитела в сыворотке и (при необходимости) с помощью ТАБ.

Осложнения и последствия

Главным осложнением тиреоидита Хашимото является прогрессирующий гипотиреоз. У большинства больных вначале отмечается небольшой зоб и «субклинический гипотиреоз», характеризующийся нормальным уровнем свT_4 и T_3 в сыворотке на фоне слегка повышенного содержания ТТГ (обычно не достигающего 10 мЕд/л). Такие сдвиги отличают субклинический гипотиреоз от «явного», для которого характерно снижение уровня свT_4. Вопрос о необходимости лечения субклинического гипотиреоза остается открытым. У некоторых больных можно обнаружить симптомы легкого гипотиреоза, повышенный уровень липидов и другие факторы риска ишемической болезни сердца. Со временем возможно развитие явного гипотиреоза, особенно при высоком титре антитиреоидных аутоантител в сыворотке. С другой стороны, у большинства больных симптомы гипотиреоза отсутствуют (особенно при уровне ТТГ ниже 10 мЕд/л), и возрастание риска атеросклероза в этих случаях признается не всеми.

Один из вариантов тиреоидита Хашимото называют «молчащим», или «безболевым». Если он развивается в послеродовом периоде (примерно 5% случаев), то носит название «послеродового тиреоидита». У большинства больных имеются симптомы и признаки гипертиреоза, который трудно отличить от легкой болезни Грейвса. Глазные симптомы отсутствуют, а щитовидная железа в отличие от подострого тиреоидита при пальпации безболезненна. Уровень свT_4 в сыворотке повышен в гораздо большей степени, чем уровень T_3, что типично для всех форм тиреоидита, сопровождающихся истечением готовых тиреоидных гормонов в кровь. СОЭ в отличие от подострого тиреоидита остается нормальной, а титр аутоантител к ТПО повышен. Важно подчеркнуть, что ПРЙ щитовидной железой за 24 часа не повышено, а снижено, и по этому показателю легко отличить тиреоидит Хашимото от болезни Грейвса. «Молчащий» тиреоидит, подобно подострому, протекает трехфазно: за фазой гипертиреоза, продолжающейся 1–3 месяца, следует фаза гипотиреоза примерно такой же длительности. Гипертиреоидная фаза послеродового тиреоидита начинается обычно через 3–4 месяца после родов. Большинство больных полностью выздоравливают, но примерно у 25% женщин после родов развивается субклинический гипотиреоз, который со временем (иногда через много лет) может прогрессировать в явный. Поэтому такие больные требуют длительного наблюдения. Возможны также рецидивы «молчащего» тиреоидита, особенно при последующих беременностях.

В редких случаях у больных тиреоидитом Хашимото развивается лимфома щитовидной железы. Хотя ее причины неизвестны, тиреоидит Хашимото наверняка является фактором риска этого заболевания. Не исключено, что лимфома щитовидной железы развивается вследствие экспансии аномального, способного к неограниченному делению клона внутритиреоидных лимфоцитов. Лимфома щитовидной железы характеризуется быстрым ростом несмотря на терапию T_4. Диагностика требует хирургической биопсии (см. ниже).

Данные об увеличении частоты рака щитовидной железы у больных тиреоидитом Хашимото отсутствуют, но в одной и той же железе могут одновременно развиваться оба процесса. Рак следует подозревать в случаях быстрого роста узла или отсутствия его регрессии под влиянием доз T_4,

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

снижающих уровень ТТГ в сыворотке. Важнейшее значение в такой ситуации приобретает ТАБ.

Лечение

Показаниями для лечения тиреоидита Хашимото служат зоб или явный гипотиреоз. Простое присутствие антитиреоидных аутоантител в сыворотке лечения не требует. Хирургическое лечение тиреоидита Хашимото проводят лишь в тех случаях, когда зоб не уменьшается, и сохраняются симптомы давления на окружающие ткани. Необходимость лечения субклинического гипотиреоза остается спорной. Тем не менее его часто проводят: 1) при наличии легких симптомов заболевания; 2) при дислипидемии, которую надеются устранить тиреоидными гормонами; 3) при высоких титрах антитиреоидных аутоантител, грозящих развитием явного гипотиреоза. Назначают T_4 в дозах, нормализующих уровень ТТГ в сыворотке и вызывающих регрессию зоба.

Лечение «молчащего» или послеродового тиреоидита зависит от тиреоидного статуса больного. В фазе гипертиреоза для устранения таких симптомов, как тремор, сердцебиения и раздражительность, можно применять β-адреноблокаторы, а в фазе гипотиреоза — T_4, хотя обычно симптомы гипотиреоза выражены настолько слабо, что можно обойтись без лечения.

Течение и прогноз

При тиреоидите Хашимото в отсутствие лечения через много лет развивается явный гипотиреоз, который в тяжелых случаях может приводить к микседеме или даже микседематозной коме. Лечение T_4 обычно устраняет зоб (хотя не всегда полностью) и симптомы гипотиреоза.

Поскольку тиреоидит Хашимото может быть частью аутоиммунных полигландулярных синдромов (см. гл. 3), больных необходимо обследовать на предмет других аутоиммунных заболеваний, таких как пернициозная анемия, надпочечниковая недостаточность и сахарный диабет 1-го типа. У больных тиреоидитом Хашимото может развиваться также истинная болезнь Грейвса, иногда с тяжелой офтальмопатией или дермопатией (см. рис. 18.43). На фоне хронического тиреоидита тиреотоксикоз обычно протекает менее тяжело, и у больных могут иметь место глазные или кожные симптомы без выраженного тиреотоксикоза. Такой синдром часто называют **эутиреоидной болезнью Грейвса**. Лечение офтальмопатии и дермопатии в этих случаях проводят так же, как и при болезни Грейвса с тиреотоксикозом.

3. Другие формы тиреоидита

При септицемии, остром инфекционном эндокардите или местном распространении глоточной инфекции в щитовидной железе могут образоваться абсцессы. У людей с ослабленным иммунитетом иногда развивается оппортунистическая инфекция в щитовидной железе (аспергиллез, микобактериальная и пневмоцистная инфекции). Абсцессы сопровождаются симптомами гнойной инфекции: локальной болью и болезненностью, припухлостью и покраснением кожи над железой. Диагноз подтверждают микробиологическим исследованием аспирационного биоптата. Применяют антибиотики, а иногда — разрез с дренированием очага воспаления. Острый гнойный тиреоидит может быть следствием инфицирования кисты язычно-щитовидного протока. В таких случаях также используют антибиотики или дренирование воспалительного очага.

ВЛИЯНИЕ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ НА ЩИТОВИДНУЮ ЖЕЛЕЗУ

Облучение щитовидной железы может приводить к развитию как острого, так и хронического тиреоидита. Острый тиреоидит наблюдался у больных после введения больших доз радиоактивного йода. Выброс в кровь тиреоидных гормонов при этом может стать причиной тиреотоксического криза. Однако это осложнение возникает крайне редко, так как назначение антитиреоидных средств до радиойодтерапии практически исключает развитие пострадиационного тиреотоксикоза. Не обнаружено также учащения случаев рака щитовидной железы после радиойодтерапии. По-видимому, поглощение железой дозы радиации около 10 Гр приводит к разрушению практически всей тиреоидной ткани, и на фоне высокой частоты пострадиационного гипотиреоза частота рака щитовидной железы не возрастает.

Для лечения нарушений дыхания у новорожденных, тяжелой угревой сыпи, хронического тонзиллита или аденоита раньше использовали наружное облучение, которые могло приводить в дальнейшем к развитию узлового зоба, гипотиреоза и рака щитовидной железы. К счастью, начиная с 1960-х годов, от такого метода лечения перечисленных заболеваний отказались. Высокие дозы наружного облучения детей с лимфогранулематозом (болезнью Ходжкина) или другими видами рака также увеличивают частоту рака щитовидной железы в отдаленном периоде. Почти все такие раки имеют папиллярную структуру. В некоторых регионах увеличение частоты узлового зоба и рака щитовидной железы связано с выпадением радиоактивных осадков после испытания атомных бомб или аварий на атомных реакторах. Среди «холодных» узлов щитовидной железы у лиц, перенесших терапевтическое облучение головы, шеи или грудной клетки, частота рака достигает 50%. Увеличение частоты новообразований в щитовидной железе отмечено в связи с аварией на Чернобыльской АЭС в апреле 1986 г. Эта авария сопровождалась выбросом в окружающую среду огромного количества радиоактивного материала, особенно радиоактивного йода. Уже через 4 года после нее среди детей, проживающих в г. Гомеле (республика Беларусь), наблюдалось резкое увеличение частоты узлов и рака щитовидной железы. Самый большой прирост частоты рака выявлен среди маленьких детей обоего пола уже вскоре после аварии. Чаще всего обнаруживался высоко агрессивный папиллярный рак с прорастанием капсулы железы и метастазами в регионарные лимфоузлы.

Лица, подвергшиеся облучению, должны находиться под тщательным наблюдением всю жизнь. Следует ежегодно проверять наличие зоба, особенно узлового, и определять содержание свT_4 или ТТГ в сыворотке для исключения гипотиреоза. При обнаружении узла, превышающего в диаметре 1 см, показана ТАБ. В случае злокачественного узла проводят тотальную тиреоидэктомию. При доброкачественных узлах рекомендуется периодическое УЗИ щитовидной железы. Если узел увеличивается, то производят повторную биопсию и (при необходимости) хирургическую операцию.

УЗЛЫ И РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Узловые образования в щитовидной железе, особенно у женщин, обнаруживаются очень часто. В США пальпируемые узлы выявляются примерно у 4% взрослого населения (у женщин в 4 раза чаще, чем у мужчин). Среди маленьких детей распространенность узлов щитовидной железы составляет менее 1%, среди детей в возрасте 11–18 лет — 1,5%, а среди людей старше 60 лет — примерно 5%. УЗИ выявляет такие узлы гораздо чаще — почти у 50% здоровых людей, особенно у женщин среднего и пожилого возраста.

Общая частота рака щитовидной железы относительно невелика — примерно 7,5 новых случаев на 100 000 населения в год (http://statecancerprofiles.cancer.gov). В 2004 г. в США было зарегистрировано около 24 000 новых случаев. Таким образом, подавляющее большинство (95%) узлов щитовидной железы — доброкачественные. Для того чтобы отличить их от злокачественных, необходимы надежные и в то же время недорогие методы. В 95% случаев рак щитовидной железы проявляется узлом или опухолью на шее. Иногда, особенно у детей, первым его проявлением является увеличение шейных лимфоузлов, хотя при тщательном пальпировании все же можно найти маленький узелок в щитовидной железе. Отдаленные метастазы в легких или костях при первом обращении больных обнаруживаются достаточно редко.

1. Доброкачественные узлы щитовидной железы

Этиология

Доброкачественные процессы в щитовидной железе, проявляющиеся узлами, перечислены в табл. 18.10. К ним относятся очаги хронического тиреоидита, многоузловой зоб, кисты щитовидной или околощитовидных желез и остатка язычно-щитовидного протока, а также имитирующая узел гипертрофия одной доли железы (обычно правой) при агенезии другой (левой). Наконец, узел может представлять собой участок доброкачественной гиперплазии и неоплазии, включая аденому из фолликулярных клеток и клеток Гюртле (оксифильная аденома). К редким доброкачественным образованиям в щитовидной железе относятся тератомы, липомы и гемангиомы.

Дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных образований

Факторы риска доброкачественных или злокачественных образований в щитовидной железе перечислены в табл. 18.11.

А. Анамнез

Семейный анамнез зоба, как и проживание в эндемичной по зобу области, указывают на доброкачественность процесса. Однако МРЩЖ в семейном анамнезе, как и недавнее увеличение щитовидной

Таблица 18.11. Факторы риска, учет которых помогает отличить доброкачественные процессы в щитовидной железе от злокачественных

	Вероятнее доброкачественные	Вероятнее злокачественные
Анамнез	Семейный анамнез доброкачественного зоба Проживание в районе эндемии зоба	Семейный анамнез МРЩЖ Терапевтическое облучение головы и шеи в анамнезе Недавнее начало роста узла Охриплость, дисфагия или симптомы сдавления
Физические особенности	Пожилые женщины Мягкий узел Многоузловой зоб	Дети, молодые люди, мужчины Одиночный плотный четко отграниченный узел («доминантный») Парез голосовых связок, плотные лимфоузлы, отдаленные метастазы
Факторы сыворотки	Высокий титр антитиреоидных аутоантител	Повышенный уровень кальцитонина
Сканирование		
^{131}I или $^{99m}TcO_4$	«Горячий» узел	«Холодный» узел
УЗИ	Киста	Солидное или смешанное кистозно-солидное образование
ТАБ	Доброкачественные изменения при цитологическом исследовании	Злокачественные или подозрительные изменения
Подавление секреции ТТГ в течение 3–6 месяцев путем лечения левотироксином	Регрессия	Отсутствие регрессии

железы, охриплость, дисфагия или симптомы сдавления у больного позволяют с большой вероятностью предполагать рак. Роль предшествующего облучения обсуждалась выше.

Б. Клинические особенности

Клинические параметры, сопряженные с низкой вероятностью рака щитовидной железы, включают пожилой возраст, женский пол, мягкий при пальпации узел и многоузловой зоб. К группе высокого риска принадлежат дети, лица молодого возраста и мужчины. Одиночный плотный или доминантный узел, отграниченный от остальной части железы, с большой вероятностью является злокачественным. О злокачественном характере процесса свидетельствуют также парез голосовых связок, увеличение лимфоузлов с ипсилатеральной стороны и отдаленные метастазы.

В. Факторы сыворотки

При исследовании больных с узлами щитовидной железы прежде всего необходимо определять уровень ТТГ в сыворотке. Если этот уровень нормален (что бывает в большинстве случаев), то дальнейшего гормонального анализа крови не требуется. При сниженном уровне ТТГ следует провести радиоизотопное сканирование щитовидной железы, чтобы убедиться в автономном функционировании узла («горячий» узел) (см. ниже). При плотной железе и наличии других указаний на возможность тиреоидита Хашимото (например, гипотиреоз в семейном анамнезе) определяют антитиреоидные аутоантитела в сыворотке. Высокий их титр говорит в пользу хронического тиреоидита, но не исключает одновременного присутствия раковых клеток. Обычные исследования больных с узлами

в щитовидной железе не предполагают определения уровня кальцитонина в сыворотке. Однако при семейном анамнезе МРЩЖ определение содержания кальцитонина в сыворотке необходимо, и его повышение резко увеличивает вероятность такого рака у пробанда. Повышение уровня тиреоглобулина в сыворотке у больных, перенесших тотальную тиреоидэктомию по поводу папиллярного или фолликулярного рака щитовидной железы, обычно указывает на рецидив или метастазы рака, но не позволяет дифференцировать эти виды злокачественных опухолей.

Г. Сканирование

Радиоизотопное сканирование щитовидной железы у больных с низким уровнем ТТГ в сыворотке позволяет обнаружить «горячий» или «холодный» узел (т.е. узел, поглощающий ^{131}I или $^{99m}TcO_4$ в большей или меньшей степени, чем окружающая ткань). «Горячие» узлы почти никогда не бывают злокачественными, тогда как 5–10% «холодных» узлов представляют собой раковую опухоль (рис. 18.44). Важное место в диагностике занимает УЗИ, которое позволяет отличить кистозные образования от солидных. Кисты практически никогда не бывают злокачественными, но если они содержат перегородки или плотные включения, то рак исключить нельзя. При УЗИ часто выявляются и непальпируемые узлы щитовидной железы. Кроме того, обнаруживаемые при УЗИ микрокальцификаты в узле, его неровные края и увеличенный кровоток (дуплексное исследование) говорят в пользу злокачественного новообразования.

Д. Пункционная биопсия

Весомый вклад в диагностику узловых образований щитовидной железы в последние годы вносит ТАБ (см. выше). Пункционную биопсию железы с использованием игл большого диаметра начали производить примерно в 1930 г. Однако этот метод пригоден лишь для крупных узлов и относительно травматичен. Методика ТАБ проста, безопасна и надежна; процедура легко переносится больными. Если пальпация узла затруднена, ТАБ производят под контролем УЗИ. Исследование материала, получаемого с помощью ТАБ, дает основание для следующих заключений:

1. Злокачественные изменения (3–5%). В 95% случаев рака щитовидной железы любого типа данные ТАБ оказываются диагностически значимыми.
2. Фолликулярная неоплазия (10–15%), которую называют также «подозрительными» или «смешанными» изменениями. Примерно 15% таких образований являются злокачественными и 85% — доброкачественными, но цитологическое исследование не позволяет их разграничить. Таким образом, заключение «фолликулярная неоплазия» не исключает злокачественности. В этих случаях следует провести радиоизотопное сканирование щитовидной железы (если это не было сделано раньше). «Горячий» фолликулярный узел обычно имеет доброкачественную природу, а «холодный» — может быть как доброкачественным, так и злокачественным; поэтому рекомендуется хирургическая операция.

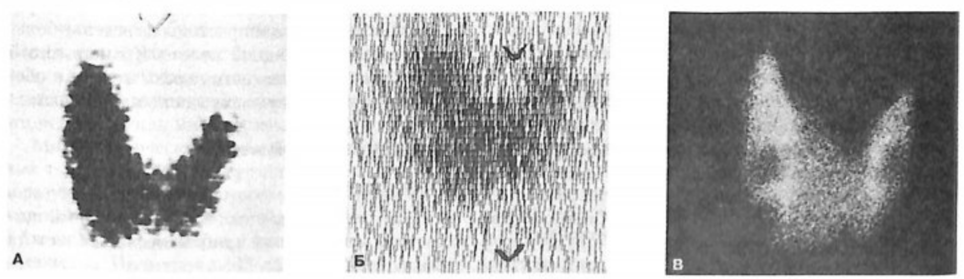


Рис. 18.44. Результаты различных методов сканирования щитовидной железы. ***А:*** Сцинтиграмма с ^{131}I (прямолинейный сканер). ***Б:*** Флуоресцентная сканограмма (прямоугольный сканер). ***В:*** Сканограмма с ^{99m}Tc-пертехнетатом (гамма-камера с точечным коллиматором). Обратите внимание на два «холодных» узла (по одному в каждой доле), четко различимые на сканограмме В, но практически не видимые на двух других сканограммах. Узел в правой доле пальпировался, имел около 1 см в диаметре и, как показала пункционная биопсия, оказался фолликулярным раком. Узел в левой доле представлял собой либо метастаз, либо независимую первичную злокачественную опухоль. (Любезно предоставлено д-ром M.D. Okerlund.)

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

3. Доброкачественный узел (70–80%). В таких случаях ложноположительными оказываются менее 2% результатов ТАБ, ложноотрицательными — около 5%. Таким образом, данные ТАБ позволяют установить точный диагноз (подтверждаемый при операции или при дальнейшем наблюдении) более чем в 95% случаев.

Е. Супрессивная терапия

Доброкачественные узлы могут самопроизвольно регрессировать, и некоторые из них сохраняют зависимость от ТТГ. Поэтому лечение T_4 может приводить к уменьшению их размеров. В большинстве исследований регрессии солитарных узлов под действием T_4 не наблюдалось, хотя другие авторы сообщают об уменьшении их размеров на 20–30% (особенно при многоузловом зобе). Злокачественные узлы не регрессируют ни самопроизвольно, ни под влиянием T_4. Большинство специалистов не рекомендуют использовать супрессивную терапию T_4 при доброкачественных узлах в силу незначительности ее эффекта. Кроме того, ятрогенный тиреотоксикоз, развивающийся в случае подавления секреции ТТГ, грозит остеопенией и мерцательной аритмией (особенно пожилым больным).

Ведение больных с узлом щитовидной железы

Алгоритм ведения больных с узлом в щитовидной железе приведен на рис. 18.45. Прежде всего определяют уровень ТТГ в сыворотке. Если он снижен, проводят сканирование щитовидной железы, и в случае «горячего» узла необходимость в ТАБ отпадает. При нормальном или повышенном уровне ТТГ в сыворотке больного направляют на УЗИ. Выявление одного или нескольких узлов требует ТАБ. Пунктируют «подозрительные» узлы, особенно превышающие в размерах 1–1,5 см. Возможны следующие заключения цитолога: «рак», «фолликулярная неоплазия» (т.е. подозрение на рак), «доброкачественный узел» или «недостаточность материала». В последнем случае показана повторная ТАБ. При обнаружении признаков злокачественности больного сразу направляют на операцию. Доброкачественный узел требует лишь наблюдения в течение 6–12 месяцев с повторной пальпацией и/или УЗИ. Если узел растет, необходима повторная ТАБ. При обнаружении фолликулярной неоплазии проводят радиоизотопное сканирование. В случае «горячего» узла больного просто оставляют под наблюдением. «Холодный» узел с высокой вероятностью злокачественности (диаметр > 2 см, плотная консистенция, молодой возраст больного) служит показанием для операции. При меньшем риске (диаметр узла ≤ 1 см, мягкая консистенция, пожилой возраст больного) можно ограничиться выжидательной тактикой с повторными ТАБ, и если узел растет, его удаляют хирургически.

В трех случаях возникают особые проблемы: при наличии кистозных изменений в щитовидной железе, при перенесенной лучевой терапии области головы и шеи и при случайном обнаружении узла. «Пустые» кисты почти всегда доброкачественны, но они встречаются весьма редко. Чаще обнаруживаются смешанные кисты, содержащие не только жидкость, но и плотную ткань; раковые клетки могут присутствовать и в стенках кисты. Поэтому если при УЗИ выявляются перегородки в кисте или плотные образования в ее стенке, следует проводить ТАБ под контролем УЗИ. У больных, перенесших лучевую терапию, узлы могут иметь различную природу, и любой из них диаметром больше 1 см требует биопсии. Наконец, если непальпируемые узлы щитовидной железы диаметром больше 1–1,5 см случайно обнаруживаются при УЗИ, КТ или МРТ, производимым по другим поводам (так называемые инциденталомы), то рекомендуется их пункция под контролем УЗИ.

Соблюдение такой схемы должно значительно уменьшить количество хирургических операций по поводу доброкачественных узлов и увеличить долю раков, обнаруживаемых при операции, примерно до 40%. Это даст огромный экономический эффект, поскольку отказ от необязательных операций наполовину снижает расходы на ведение больных с узлами щитовидной железы. Кроме того, это должно ускорить диагностику рака железы и обеспечить своевременную помощь таким больным.

2. Рак щитовидной железы

Морфология

Типы злокачественных новообразований щитовидной железы и их приблизительная частота указаны в табл. 18.12.

А. Папиллярный рак

При папиллярном раке одиночный узел обычно имеет твердую консистенцию, выглядит «холодным» при изотопном сканировании, солидным при УЗИ и четко отграничен от остальной ткани



Рис. 18.45. Алгоритм ведения больных с узлом в щитовидной железе (подробности в тексте). ТАБ — тонкоигольная аспирационная биопсия

железы. При многоузловом зобе раковые клетки, как правило, присутствуют в «доминантном узле» — более крупном и плотном, чем другие, и опять-таки четко отграниченном от окружающей ткани. Примерно в 10% случаев (особенно у детей) при первичном осмотре обнаруживаются увеличенные шейные лимфоузлы, но тщательное исследование часто позволяет выявить узелок и в щитовидной железе. Иногда после кровоизлияния и некроза в злокачественном узле образуется киста, но эхогенность таких образований при УЗИ отличается от эхогенности доброкачественных «пустых» кист. Папиллярный рак может быть обнаружен и случайно в виде микроскопического очага в ткани железы, удаленной по другим причинам (например, при болезни Грейвса или многоузловом зобе).

Микроскопически опухоль состоит из однослойных тяжей клеток на сосудистых ножках; клетки образуют папиллярные выросты в крошечные похожие на кисты пространства. Ядра клеток, крупные и бледные, часто содержат прозрачные зернистые включения. Примерно в 40% опухолей присутствуют округлые кальцификаты (часто на вершинах папиллярных выростов) — так называемые псаммомные тельца, имеющие диагностическое значение. Папиллярный рак обычно метастазирует в соседние участки ткани щитовидной железы и регионарные лимфоузлы. Он растет очень медленно и многие годы остается в пределах железы и регионарных лимфоузлов. В пожилом возрасте такой рак может приобретать более агрессивное течение, прорастая в соседние мышцы и трахею. На поздних стадиях возможны метастазы в легких. К гибели больных обычно приводит прорастание опухоли в глубокие ткани шеи; реже больные погибают от обширных метастазов в легких. У некоторых пожилых больных давний медленно растущий папиллярный рак внезапно начинает расти быстро и превращается в недифференцированную, или анапластическую

Таблица 18.12. Приблизительная частота различных злокачественных опухолей щитовидной железы

Папиллярный рак (включая смешанный папиллярный и фолликулярный)	80%
Фолликулярный рак (включая рак из клеток Гюртле)	10%
Медуллярный рак	5%
Недифференцированный рак	3%
Прочие опухоли (лимфомы, злокачественные гемангиоэндотелиомы, тератомы и метастазы других опухолей)	1%

опухоль. Такой «поздний анапластический сдвиг» также является причиной гибели больных. Многие папиллярные раки секретируют тиреоглобулин, по уровню которого в сыворотке можно судить о рецидиве опухоли или появлении ее метастазов. Клетки папиллярного рака в большинстве случаев сохраняют способность накапливать радиоактивный йод, но в гораздо меньшей степени, чем нормальная ткань щитовидной железы. Поэтому при радиоизотопном сканировании такой узел выглядит «холодным», но при рецидиве или метастазах опухоли можно использовать радиойодтерапию.

Б. Фолликулярный рак

Гистологическая картина фолликулярного рака характеризуется наличием мелких фолликулов с малым содержанием коллоида. Иногда такой рак можно микроскопически отличить от фолликулярной аденомы только по инвазии в капсулу щитовидной железы и сосуды. Фолликулярный рак протекает несколько агрессивнее папиллярного и поражает не только регионарные лимфоузлы, но и метастазирует в кости и легкие. Клетки рака имеют кубовидную форму, содержат крупные ядра и окружают фолликулы с плотным коллоидом. Такие опухоли часто сохраняют способность накапливать радиоактивный йод, синтезировать тиреоглобулин, а иногда также T_3 и T_4. Редко встречающийся «функционирующий рак щитовидной железы» почти всегда является фолликулярным и обычно поддается радиойодтерапии. Больные погибают в результате местного распространения опухоли или гематогенных метастазов с обширным поражением костей, легких и органов брюшной полости.

Вариантом фолликулярного рака является опухоль из клеток Гюртле (оксифильноклеточный рак), которая характеризуется присутствием крупных клеток с розовой цитоплазмой, содержащей множество митохондрий. Такие опухоли редко поглощают радиоактивный йод. Смешанный фолликулярно-папиллярный рак по своим характеристикам больше сходен с папиллярной опухолью. Течение фолликулярного рака можно оценивать по уровню тиреоглобулина в сыворотке.

В. Медуллярный рак

МРЩЖ возникает из С-клеток (парафолликулярных), происходящих из ультимобранхиальных тел. Эти клетки секретируют кальцитонин, карциноэмбриональный антиген (КЭА), гистаминазу, простагландины, серотонин и другие пептиды (см. гл. 19 и 23). При микроскопическом исследовании обнаруживаются слои клеток, разделенные веществом со свойствами амилоида, которое окрашивается конго красным в розовый цвет. Оно представляет собой фибриллярные структуры из цепей кальцитонина и отличается от других форм амилоида, которые могут состоять из легких цепей иммуноглобулинов или других белков.

МРЩЖ протекает агрессивнее папиллярного или фолликулярного рака, но менее агрессивен, чем недифференцированный рак щитовидной железы. Он распространяется местно, поражая регионарные лимфоузлы, а также окружающие мышцы и трахею. Лимфо- и гематогенные метастазы обнаруживаются в легких и органах брюшной полости. Маркерами МРЩЖ, имеющими диагностическое и прогностическое значение, являются кальцитонин и КЭА.

Почти 80% МРЩЖ возникают спорадически; остальные имеют семейный характер, который может быть трояким: 1) семейный медуллярный рак (СМРЩЖ) без сопутствующих эндокринных заболеваний; 2) синдром МЭН IIА, включающий, помимо МРЩЖ, феохромоцитому и гиперпаратиреоз; 3) синдром МЭН IIБ — МРЩЖ, феохромоцитома и множественные невромы слизистых. Различают также вариант синдрома МЭН IIА с папулезным амилоидозом кожи (зудящими высыпаниями в верхней части спины). В основе этих семейных синдромов лежат мутации протоонкогена *ret* (гена рецепторной тирозинкиназы — RET). Чаще всего обнаруживаются мутации в экзонах 10, 11 и 16 этого протоонкогогена (см. ниже и гл. 23).

При выявлении МРЩЖ (в ходе операции или с помощью ТАБ) необходимо проводить анализ ДНК на мутации протоонкогена *ret*. Отрицательные результаты такого анализа почти всегда свидетельствуют о спорадической природе опухоли, и в таких случаях обследование членов семьи больного не требуется. При обнаружении соответствующих мутаций необходимо обследовать всех членов данной семьи.

Г. Недифференцированный (анапластический) рак

К недифференцированным опухолям щитовидной железы относятся мелкоклеточные, гигантоклеточные и веретеноклеточные образования. Такие опухоли встречаются обычно у пожилых больных с длительным анамнезом зоба, у которых внезапно (за недели или месяцы) железа увеличивается настолько, что сдавливает окружающие ткани, приводя к дисфагии или к парезу голосовых связок. Больные погибают через 6–36 месяцев после установления диагноза от массивных местных поражений. Недифференцированные опухоли плохо поддаются лечению.

Д. Прочие опухоли щитовидной железы

1. Лимфома. Лимфома щитовидной железы может быть первичной или отражать генерализованный патологический процесс. В первом случае опухоль почти всегда возникает у больных с давним тиреоидитом Хашимото, и гистологически ее трудно отличить от хронического тиреоидита. Дифференциальной диагностике помогает тот факт, что при лимфоме лимфоциты накапливаются в фолликулах и стенках сосудов, а не в интерстициальной ткани. В отсутствие поражений других органов эта опухоль легко поддается лучевой терапии.

2. Метастазы рака в щитовидную железу. К опухолям, дающим метастазы в щитовидную железу, относятся рак молочной железы и почки, бронхогенный рак и меланома. Локализация первичного очага обычно известна. Иногда диагноз устанавливают с помощью ТАБ или открытой биопсии быстро растущего «холодного» узла щитовидной железы. Прогноз зависит от характера первичной опухоли.

Е. Молекулярная биология новообразований в щитовидной железе

Как при доброкачественных, так и при злокачественных образованиях в щитовидной железе обнаружены мутации ряда генов (рис. 18.46). Активирующие мутации онкогена *gsp*, кодирующего белок $G_s\alpha$, или гена, кодирующего ТТГ-Р, ассоциируются с быстрым ростом и усиленной функцией доброкачественных «горячих», или «токсических» узлов. Активирующие мутации онкогена *ras* или потеря функции гена PTEN (подавляющего развитие раковых заболеваний) часто обнаруживаются при доброкачественных фолликулярных аденомах. Прогрессия в фолликулярный рак может быть связана с хромосомной транслокацией, приводящей к слиянию гена фактора транскрипции PAX8 с геном PPARγ (PAX8-PPARγ). Дальнейшая потеря супрессорного гена *p53* должна способствовать трансформации фолликулярного рака в анапластический. В отличие от этого, папиллярный рак обусловлен, вероятно, мутациями генов, кодирующих элементы МАП-киназного сигнального пути, особенно BRAF.

Еще одним частым событием, особенно после облучения, является перестройка генов, при которой часть гена RET (рецепторной тирозинкиназы), который в норме в щитовидной железе не экспрессируется, своим 5'-концом соединяется с одним или несколькими другими генами, в результате чего образуется конститутивно активированный химерный рецептор. Последующая потеря гена-супрессора *p53* может способствовать превращению опухоли в анапластическую. Эта гипотеза предполагает возможность прогрессии доброкачественных узлов в злокачественные и дифференцированного рака в недифференцированный.

Как отмечалось выше, активирующие мутации протоонкогена *ret*, локализованного на хромосоме 10, ассоциированы с синдромами МЭН IIА, МЭН IIБ и СМРЩЖ. Онкоген *ret* кодирует рецепторную тирозинкиназу. Примерно 85–90% мутаций, обнаруживаемых при МЭН IIА и СМРЩЖ, затрагивают экзоны 10 и 11 этого онкогена, тогда как при МЭН IIБ около 95% мутаций концентрируются в экзоне 16. Мутации можно обнаружить в ДНК лейкоцитов периферической крови с помощью полимеразной цепной реакции и секвенирования ДНК. У больных с МЭН II или СМРЩЖ, у которых мутаций онкогена *ret* обнаружить не удается, для идентификации гена-носителя можно использовать анализ сцепления генов в семье. Таким образом можно выявить носительство патологии и ускорить диагностику (рис. 18.47). Примерно в 30% случаев в клетках спорадического МРЩЖ обнаруживаются соматические мутации онкогена *ret*, отсутствующие в ДНК лейкоцитов, т. е. не являющиеся зародышевыми (см. также гл. 23).

Ведение больных раком щитовидной железы (рис. 18.48)

А. Папиллярный и фолликулярный рак: лечение

Поскольку клетки и папиллярного, и фолликулярного рака реагируют на ТТГ и накапливают йод, эти виды рака часто объединяют общим названием «дифференцированный рак щитовидной железы». Больных можно условно разделить на группы низкого и высокого риска. К группе низкого риска относят больных моложе 45 лет с опухолью меньше 2 см и отсутствием признаков ее распространения как внутри, так и за пределы железы. В таких случаях, как правило, рекомендуют тотальную тиреоидэктомию, хотя достаточным, вероятно, может быть

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

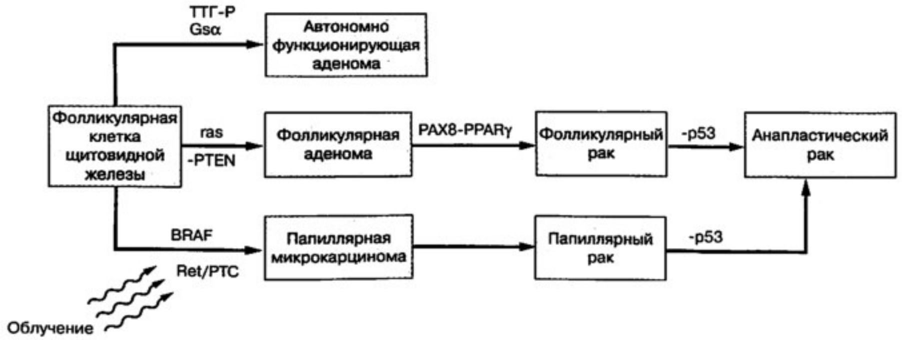


Рис. 18.46. Молекулярные дефекты, ассоциированные с развитием и прогрессией новообразований в щитовидной железе. Предположительная роль мутаций разных генов в туморогенезе в щитовидной железе постулируется исходя из частоты этих мутаций при том или ином фенотипе опухоли (подробности в тексте). (*Fagin J.A.*: Genetic basis of endocrine disease 3: Molecular defects in thyroid gland neoplasia. J Clin Endocrinol Metab. 1992; 75: 1398. Адаптировано с разрешения.)

и удаление одной только пораженной доли железы (лобэктомия). Всех остальных больных следует причислять к группе высокого риска, и им показана тотальная тиреоидэктомия, а при поражении регионарных лимфоузлов — и футлярно-фасциальное иссечение шейных лимфоузлов. Многим больным группы низкого риска и всем без исключением больным группы высокого риска после операции рекомендуется введение радиоактивного йода для разрушения остатка тиреоидной ткани и снижения вероятности рецидива опухоли. Максимальное поглощение радиоактивного йода остатками ткани требует резкого повышения уровня ТТГ в сыворотке. Это обычно достигается следующим образом. В течение 4 недель после операции назначают T_3 в суточной дозе 25–50 мкг (дробно). Затем T_3 отменяют на 2 недели, и поскольку его $t_{1/2}$ составляет 1 сутки, у больного быстро развивается гипотиреоз. Кроме того, больные на протяжении 1–2 недель должны находиться на бедной йодом диете. Через 2 недели определяют уровень тиреоглобулина в сыворотке, вводят следовые количества радиоактивного йода и спустя 24–72 часа производят сканирование. Отмена T_3 на 2 недели обычно сопровождается повышением уровня ТТГ в сыворотке до 25 мЕд/л, что необходимо для оптимального поглощения радиоактивного йода остатком тиреоидной ткани. Если при сканировании обнаружено накопление изотопа в области шеи или в других местах или в сыворотке присутствует тиреоглобулин, то вводят ^{131}I в дозе 30–200 мкКи. Через 4–7 дней сканирование повторяют, чтобы убедиться в отсутствии мест накопления изотопа. Спустя 6–12 месяцев отменяют заместительную терапию T_4 и вновь производят сканирование и определение тиреоглобулина в сыворотке, чтобы подтвердить разрушение всей функционирующей тиреоидной ткани. Отсутствие тиреоглобулина в сыворотке на фоне повышенного уровня ТТГ является наиболее чувствительным признаком разрушения остатков тиреоидной ткани. В дальнейшем больной получает T_4 в дозах, достаточных для поддержания концентрации ТТГ в сыворотке на уровне менее 0,1 мЕд/л.

При отрицательных результатах сканирования для последующей проверки радикальности лечения либо отменяют T_4, либо вводят рекомбинантный ТТГ человека (рТТГч). В последнем случае больной продолжает получать нужные дозы T_4, но за неделю или больше до исследования его переводят на диету, не содержащую йода. Такой подход позволяет избежать тяжелого гипотиреоза. Берут пробу крови для определения тиреоглобулина и внутримышечно вводят 0,9 мг рТТГч, повторяя его введение на следующий день. На третий день внутрь вводят ^{131}I или ^{123}I, и через соответствующее время производят сканирование всего тела. На пятый день вновь определяют уровень тиреоглобулина в сыворотке. Некоторые авторы рекомендуют отказаться от изотопного сканирования, ограничившись определением концентрации тиреоглобулина в сыворотке, поскольку она является более чувствительным показателем сохранения тиреоидной ткани. Если

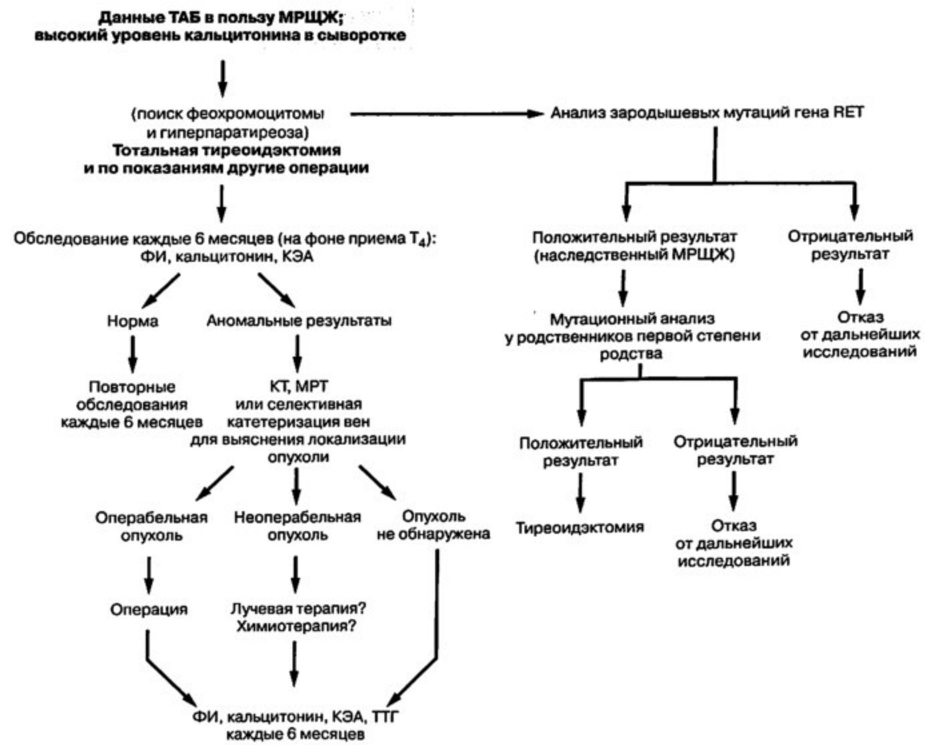


Рис. 18.47. Алгоритм ведения больных раком щитовидной железы (подробности в тексте). ТАБ — тонкоигольная аспирационная биопсия; ФИ — физикальное исследование

уровень тиреоглобулина ниже 1 нг/мл, а сканирование не выявило накопления изотопа, можно сделать вывод об излечении больного. При уровне тиреоглобулина в сыворотке более 2 нг/мл и/или наличии очага накопления изотопа рекомендуется УЗИ шеи, КТ или МРТ. При обнаружении признаков злокачественного роста больного направляют на повторную операцию. Уровень тиреоглобулина более 10–20 нг/мл, даже при отрицательных результатах сканирования и других исследований, по мнению некоторых авторов, требует повторной радиойодтерапии.

В дальнейшем каждые 6–12 месяцев необходимо тщательное исследование органов шеи, включая УЗИ. Обычно поражаются шейные лимфоузлы на стороне локализации первичной опухоли. Пункционная биопсия увеличенного узла позволяет проверить характер процесса. Уровень ТТГ в сыворотке должен быть ниже 0,1 мед/л, а концентрация тиреоглобулина — неопределимой. Если она превышает нижний предел чувствительности метода на фоне достаточного подавления секреции ТТГ, то это свидетельствует о рецидиве рака и требует проведения УЗИ шеи, КТ или МРТ. При неинформативности результатов этих исследований показана позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), особенно при очень высоком уровне тиреоглобулина (более 100 нг/мл).

Присутствие аутоантител к тиреоглобулину в сыворотке искажает результаты определения этого белка, и в таких случаях диагностическая роль УЗИ или МРТ значительно возрастает.

Особенно трудно выбрать план лечения больных, у которых уровень тиреоглобулина повышен, но радиоизотопное сканирование не обнаруживает очагов накопления радиоактивного йода. Улучшение долгосрочного прогноза при введении больших доз ^{131}I (после соответствующей подготовки) таким больным остается недоказанным. При метастазах в костях или головном мозге радиойодтерапию комбинируют с наружным облучением. Изучается возможность и химиотерапии, но ее схема пока недостаточно разработана (рис. 18.48).

Б. Дифференцированный рак щитовидной железы: течение и прогноз

Вероятность излечения зависит от стадии рака. Международным союзом борьбы с раком и Американской объединенной комиссией по злокачественным новообразованиям предложена классификация стадий рака щитовидной железы, учитывающая размеры опухоли, поражение лимфоузлов и наличие метастазов — система TNM (tumor, nodes, metastases) (табл. 18.13).

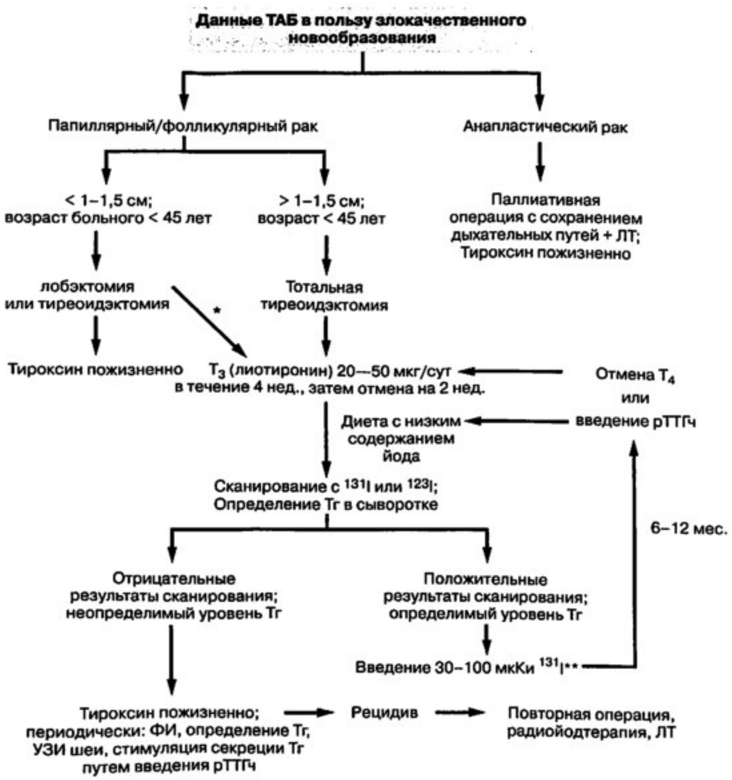


Рис. 18. 48. Алгоритм ведения больных папиллярным, фолликулярным или анапластическим раком щитовидной железы. * Некоторые авторы при опухолях > 1,0 см или при множественных очагах рака рекомендуют после тотальной тиреоидэктомии проводить радиойодтерапию. ** При отрицательных результатах сканирования, но определимом уровне тиреоглобулина в сыворотке требуются дальнейшие исследования (подробности в тексте). ТАБ — тонкоигольная аспирационная биопсия; ФИ — физикальное исследование; ЛТ — лучевая терапия; рТТГч — рекомбинантный ТТГ человека (Тироген); Тг — тиреоглобулин

Таблица 18.13. Классификация рака щитовидной железы по системе TNM[1]

Система TNM			
Первичная опухоль (T)		**Анапластический рак**	
Каждая категория может быть разделена: (а) одиночная опухоль, (б) мультифокальная опухоль (классифицируют по наиболее крупному очагу)		T4a	Внутритиреоидный — операбельный
TX	Первичная опухоль не поддается оценке	T4б	Выходящий за пределы щитовидной железы — неоперабельный
T0	Первичная опухоль отсутствует	**Регионарные лимфоузлы (N)**	
T1	Наибольший размер опухоли ≤ 2 см в пределах щитовидной железы	К ним относятся центральные и латеральные шейные, а также верхние медиастинальные	
T2	Наибольший размер опухоли > 2, но < 4 см в пределах щитовидной железы	NX	Регионарные лимфоузлы не поддаются оценке
T3	Наибольший размер опухоли > 4 см в пределах щитовидной железы или любая опухоль, минимально выходящая за ее пределы (например, в грудино-подъязычную мышцу или окружающие железу мягкие ткани)	N0	Отсутствие метастазов в регионарных лимфоузлах
		N1	Метастазы в регионарных лимфоузлах
		N1a	Метастазы в предтрахеальных, паратрахеальных и предгортанном лимфоузлах
T4a	Опухоль любого размера, распространяющаяся за пределы капсулы щитовидной железы и прорастающая в подкожные мягкие ткани, гортань, трахею, пищевод или возвратный гортанный нерв	N1b	Метастазы в ипсилатеральных, контрлатеральных или и тех и других медиастинальных лимфоузлах
		Отдаленные метастазы (M)	
T4b	Опухоль, прорастающая в предпозвоночную пластинку шейной фасции или окружающая сонную артерию или сосуды средостения	MX	Отдаленные метастазы не поддаются оценке
		M0	Отдаленные метастазы отсутствуют
		M1	Наличие отдаленных метастазов

[1] *Greene F.L. et al. (editors):* AJCC Cancer Staging Manual, 6th ed., Springer, 2002.

В этой системе папиллярный и фолликулярный раки рассматриваются вместе, а их стадии прямо зависят от возраста больного к моменту установления диагноза. Показатели 5-летней смертности от такого рака (при наблюдении за 1500 больными) составили: для стадии I — 0%, для стадии II — 0,6%, для стадии III — 5,3% и для стадии IV — 4,77%. По данным другого исследования, выживаемость больных со стадиями рака I и II, наблюдавшихся на протяжении до 38 лет, составляла 80–90%; из больных со стадией III в течение 20 лет выжили 50%, а при стадии IV все больные погибли за 10-летний период после установления диагноза. Система TNM может занижать риск рецидива опухоли и смерти у молодых больных с агрессивным течением болезни. Это особенно справедливо для детей моложе 7 лет с местным распространением рака или отдаленными метастазами, что следует, по-видимому, считать стадией III или IV. Однако папиллярный и фолликулярный раки у самых молодых больных обычно прогрессируют медленно, и поэтому в системе TNM их относят к стадиям I или II.

Исход заболевания зависит также от вида лечения. Необходимый объем первой хирургической операции при папиллярном и фолликулярном раке остается спорным. Как отмечалось выше, при опухоли менее 1 см и отсутствии признаков местных или отдаленных метастазов (T1, N0, M0) можно, вероятно, ограничиться лобэктомией. Во всех остальных случаях показана тотальная тиреоидэктомия и (если при операции находят распространенную опухоль) футлярно-фасциальное иссечение шейных лимфоузлов. При этом удаляется весь первичный очаг, и заболевание переводится в стадию, требующую последующей радиойодтерапии и периодических определений уровня тиреоглобулина

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

Окончание табл. 18.13

Стадии			
Рекомендуется определять стадии отдельно для каждого вида рака щитовидной железы			
Папиллярный или фолликулярный рак Возраст до 45 лет			
Стадия I	Любые T	Любые N	Любые M0
Стадия II	Любые T	Любые N	M1
Папиллярный или фолликулярный рак 45 лет и старше			
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия III	T3	N0	M0
	T1	N1a	M0
	T2	N1a	M0
	T3	N1a	M0
Стадия IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T1	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
	T4a	N1b	M0
Стадия IVB	T4b	Любые N	M0
Стадия IVC	Любые T	Любые N	M1
Медуллярный рак			
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия III	T3	N0	M0
	T1	N1a	M0
	T2	N1a	M0
	T3	N1a	M0
Стадия IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T1	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
	T4a	N1b	M0
Стадия IVB	T4b	Любые N	M0
Стадия IVC	Любые T	Любые N	M1
Анапластический рак			
Любой анапластический рак считается раком в IV стадии			
Стадия IVA	T4a	Любые N	M0
Стадия IVB	T4b	Любые N	M0
Стадия IVC	Любые T	Любые N	M1

в сыворотке. Тотальная или субтотальная тиреоидэктомия должна выполняться опытным хирургом, чтобы свести к минимуму осложнения операции. Улучшение прогноза после тотальной тиреоидэктомии иллюстрируется рис. 18.49.

Второй фактор, влияющий на выживаемость больных, — применение радиоактивного йода для разрушения остатков тиреоидной ткани после тиреоидэктомии и профилактики рецидива рака. Остатки тиреоидной ткани разрушаются при введении ^{131}I в дозах 30–50 мкКи, но при инвазивном или метастазирующем раке требуются бóльшие дозы — 100–200 мкКи. Острые побочные эффекты применения таких доз включают лучевую болезнь, сиаладенит, гастрит и временную олигоспермию. Общие дозы ^{131}I, превышающие 500 мкКи, могут вызывать временное бесплодие у женщин и азооспермию у мужчин; примерно у 4% больных развивается панцитопения, и в 0,3% случаев — лейкоз. Радиационные поражения встречаются у больных с обширными метастазами в легких, но такие осложнения возникают редко, так как большие дозы ^{131}I используются всего 1 раз в год. Снижение смертности больных вследствие радиойодтерапии иллюстрируется рис. 18.50.

Третий фактор — достаточное снижение уровня ТТГ в сыворотке с помощью T_4. Для поддержания концентрации ТТГ на уровне 0,1 мЕд/л и ниже обычно достаточно вводить T_4 в дозе 2,2 мкг/кг в сутки. При таком уровне ТТГ исключается влияние главного фактора, стимулирующего рост раковой опухоли (см. рис. 18.50). Однако использование высоких доз T_4 сопряжено с риском развития стенокардии, тахикардии или сердечной недостаточности у пожилых больных и тахикардии и раздражительности — у более молодых. Кроме того, у женщин в постменопаузе возрастает риск остеопороза. Это осложнение можно предотвратить введением эстрогенов и дифосфонатов, но план лечения должен быть индивидуальным.

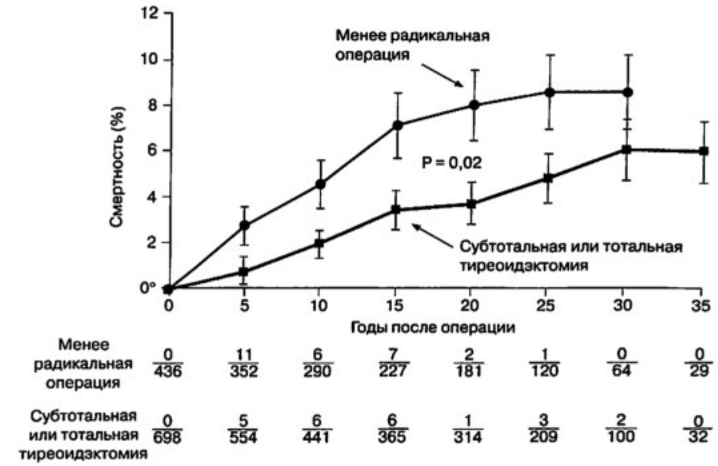


Рис. 18.49. Выживаемость больных с папиллярным или фолликулярным раком щитовидной железы после тотальной или субтотальной тиреоидэктомии и после менее радикальной операции. (*Mazzaferri E.L., Jhiang S.M.:* Long term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Am J Med. 1994; 97: 418. Воспроизведено с разрешения.)

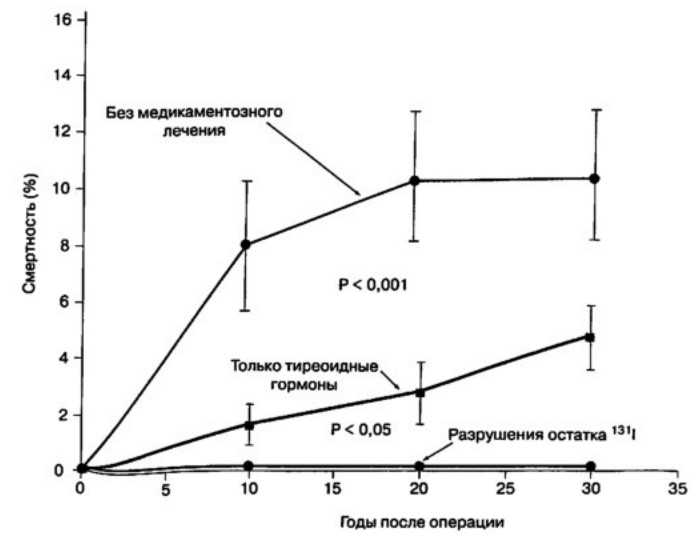


Рис. 18.50. Смертность от рака щитовидной железы после разрушения остатка тиреоидной ткани, при лечении одними тиреоидными гормонами или в отсутствие медикаментозного лечения. (*Mazzaferri E.L.:* Thyroid remnant ^{131}I ablation for papillary and follicular thyroid carcinoma. Thyroid. 1997; 7: 265. Модифицировано и воспроизведено с разрешения.)

В. Медуллярный рак

Ведение больных с МРЩЖ отличается от изложенного выше только тем, что маркерами его рецидива являются повышенный уровень кальцитонина или КЭА, а применение ^{131}I для разрушения остатка тиреоидной ткани лишено смысла. Членов семьи больного с мутациями онкогена *ret* обследуют, как указано выше (см. рис. 18.47). Эти опухоли секретируют также гистаминазу и другие пептиды, но методы их определения малодоступны. Сохранение повышенного уровня кальцитонина в сыворотке после тотальной тиреоидэктомии и иссечения регионарных лимфоузлов указывает на наличие метастазов, локализацию которых устанавливают с помощью КТ, МРТ или селективной катетеризации вен. Метастазы МРЩЖ можно обнаружить также с помощью ПЭТ, сканирования с меченным индием соматостатином (октреотидом) или изонитрилом. Часто, однако, установить локализацию метастазов не удается, и в таких случаях приходится ждать, пока они не проявятся физически. Метастазирующий МРЩЖ не поддается радиойодтерапии. Поэтому необходима максимально радикальная операция. Химиотерапия неэффективна. Супрессивная терапия T_4 не показана, так как такие опухоли прогрессируют независимо от ТТГ. При появлении метастазов можно использовать наружное облучение. МРЩЖ наиболее агрессивно протекает у больных с синдромом МЭН IIБ, медленнее — при спорадической опухоли и наименее агрессивно — у больных с синдромом МЭН IIA и СМРЩЖ. Лучший метод лечения — ранняя радикальная хирургическая операция. После появления метастазов любые методы малоэффективны, хотя некоторые виды МРЩЖ прогрессируют очень медленно.

Г. Анапластический рак

Прогноз анапластического рака щитовидной железы очень плохой. Лечение сводится к паллиативной хирургической операции (только для уменьшения размера опухоли, сдавливающей трахею) и наружному облучению (см. рис. 18.48). Химиотерапия малоэффективна. В некоторых случаях диссеминированного неоперабельного рака, не поддающегося ни супрессивной терапии T_4, ни лучевой терапии, может помочь введение доксорубицина в дозе 75 мг/м^2 (однократно или дробно по 1 инъекции в день в течение трех дней) с 3-недельными интервалами. Это вещество очень токсично и вызывает повреждение миокарда, лейкопению, облысение и желудочно-кишечные расстройства. Анапластический рак обычно приводит к смерти больных в течение 1 года.

ЛИТЕРАТУРА

Анатомия

Gillam MP, Kopp P: Genetic regulation of thyroid development. Curr Opin Pediatr 2001;13:358. [PMID: 11717563]

Hegedus L: Thyroid ultrasound. Endocrinol Metab Clin North Am 2001;30:339. [PMID: 11444166]

Lindner HH: The thyroid gland. In: Clinical Anatomy. Appleton & Lange, 1989.

Monfared A et al: Microsurgical anatomy of the laryngeal nerves as related to thyroid surgery. Laryngoscope 2002;112:386. [PMID: 11889402]

Weber AL et al: The thyroid and parathyroid glands. CT and MRI imaging and correlation with pathology and clinical findings. Radiol Clin North Am 2000;38:1105. [PMID: 11054972]

Физиология

Baxter JD et al: Selective modulation of thyroid hormone receptor action. J Steroid Biochem Mol Biol 2001;76:31. [PMID: 11384861]

Bianco AC et al: Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. Endocr Rev 2002;23:38. [PMID: 11844744]

Collu R: Genetic aspects of central hypothyroidism. J Endocrinol Invest 2000;23:125. [PMID: 10800768]

Delange F: Iodine deficiency in the world: where do we stand at the turn of the century? Thyroid 2001;11:437. [PMID: 11396702]

Dunn JT, Dunn AD: Update on intrathyroidal iodine metabolism. Thyroid 2001;11:407. [PMID: 11396699]

Gershengorn MC, Osman R: Minireview: Insights into G proteincoupled receptor function. Endocrinology 2001;142:2. [PMID: 11145559]

Glinoer D: Pregnancy and iodine. Thyroid 2001;11:471. [PMID: 11396705]

Kohn LD et al: Effects of thyroglobulin and pendrin on iodide flux through the thyrocyte. Trends Endocrinol Metab 2001;12:10. [PMID: 11137035]

Kohrle J: Local activation and inactivation of thyroid hormones: the deiodinase family. Mol Cell Endocrinol 1999;151:103. [PMID: 10411325]

Kopp P: The TSH receptor and its role in thyroid disease. Cell Mol Life Sci 2001;58:1301. [PMID: 11577986]

Marino M, McCluskey RT: Role of thyroglobulin endocytic pathways in the control of thyroid hormone release. Am J Physiol Cell Physiol 2000;279:C1295. [PMID: 11029276]

Rose SR: Disorders of thyrotropin synthesis, secretion, and function. Curr Opin Pediatr 2000;12:375. [PMID: 10943820]

Schussler GC: The thyroxine-binding proteins. Thyroid 2000;10:141. [PMID: 10718550]

Shen DH et al: Sodium iodide symporter in health and disease. Thyroid 2001;11:415. [PMID: 11396700]

Szkudlinski MW et al: Thyroid-stimulating hormone and thyroidstimulating hormone receptor structure-function relationships. Physiol Rev 2002;82:473. [PMID: 11917095]

Weintraub BD, Szkudlinski MW: Development and in vitro characterization of human recombinant thyrotropin. Thyroid 1999;9:447. [PMID: 10365675]

Winter WE, Signorino MR: Review: molecular thyroidology. Ann Clin Lab Sci 2001;31:221. [PMID: 11508826]

Wolffe AP et al: Thyroid hormone receptor, v-ErbA, and chromatin. Vitam Horm 2000;58:449. [PMID: 10668407]

Wonerow P et al: Thyrotropin receptor mutations as a tool to understand thyrotropin receptor action. J Mol Med 2001;79:707. [PMID: 11862314]

Wrutniak-Cabello C et al: Thyroid hormone action in mitochondria. J Mol Endocrinol 2001;26:67. [PMID: 11174855]

Wu Y, Koenig RJ: Gene regulation by thyroid hormone. Trends Endocrinol Metab 2000;11:207. [PMID: 10878749]

Yen PM: Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. Physiol Rev 2001;81:1097. [PMID: 11427693]

Zhang J, Lazar MA: The mechanism of action of thyroid hormones. Annu Rev Physiol 2000;62:439. [PMID: 10845098]

Функциональные пробы

Camacho PM, Dwarkanathan AA: Sick euthyroid syndrome. What to do when thyroid function tests are abnormal in critically ill patients. Postgrad Med 1999;105:215. [PMID: 10223098]

Dayan CM: Interpretation of thyroid function tests. Lancet 2001;357:619. [PMID: 11558500]

Despres N, Grant AM: Antibody interference in thyroid assays: a potential for clinical misinformation. Clin Chem 1998;44:440. [PMID: 9510847]

Fantz CR et al: Thyroid function during pregnancy. Clin Chem 1999;45:2250. [PMID: 10585360]

Fisher DA: Thyroid function in premature infants. The hypothyroxinemia of prematurity. Clin Perinatol 1998;25:999. [PMID: 9891626]

Klein I: Clinical, metabolic, and organ-specific indices of thyroid function. Endocrinol Metab Clin North Am 2001;30:415. [PMID: 11444169]

Nayar R, Frost AR: Thyroid aspiration cytology: a "cell pattern" approach to interpretation. Semin Diagn Pathol 2001;18:81. [PMID: 11403258]

Ross DS: Serum thyroid-stimulating hormone measurement for assessment of thyroid function and disease. Endocrinol Metab Clin North Am 2001;30:24. [PMID: 11444162]

Гипотиреоз

Cooper DS: Clinical practice. Subclinical hypothyroidism. N Engl J Med 2001;345:260. [PMID: 11474665]

Glinoer D: Potential consequences of maternal hypothyroidism on the offspring: evidence and implications. Horm Res 2001;55:109. [PMID: 11549871]

Greenspan SL, Greenspan FS: The effect of thyroid hormone on skeletal integrity. Ann Intern Med 1999;130:750. [PMID: 10357695]

Haddow JE et al: Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. N Engl J Med 1999;341:549. [PMID: 1041459]

LaFranchi S: Congenital hypothyroidism: etiologies, diagnosis and management. Thyroid 1999;9:735. [PMID: 10447022]

Kopp P: Pendred's syndrome and genetic defects in thyroid hormone synthesis. Rev Endocr Metab Disord 2000;1:109. [PMID: 11704986]

Wiersinga WM: Thyroid hormone replacement therapy. Horm Res 2001;56(suppl 1):74. [PMID: 11786691]

Гипертиреоз

Alsanea O, Clark OH: Treatment of Graves' disease: the advantages of surgery. Endocrinol Metab Clin North Am 2000;29:321. [PMID:10874532]

Bahn RS: Understanding the immunology of Graves' ophthalmopathy. Is it an autoimmune disease? Endocrinol Metab Clin North Am 2000;29:287. [PMID: 10874530]

Bartalena L et al: Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. Endocr Rev 2000;21:168. [PMID: 10782363]

Fadel BM et al: Hyperthyroid heart disease. Clin Cardiol 2000;23:402. [PMID: 10875028]

Fontanilla JC et al: The use of oral radiographic contrast agents in the management of hyperthyroidism. Thyroid 2001;11:561. [PMID: 11442003]

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

Gough SC: The genetics of Graves' disease. Endocrinol Metab Clin North Am 2000;29:255. [PMID: 10874528]
Heufelder AE: Pathogenesis of ophthalmopathy in autoimmune thyroid disease. Rev Endocr Metab Disord 2000;1:87. [PMID: 11704996]
Koh LD et al: Graves' disease: a host defense mechanism gone awry. Int Rev Immunol 2000;19:633. [PMID: 11129119]
Kraiem Z, Newfield RS: Graves' disease in childhood. J Pediatr Endocrinol Metab 2001;229:43. [PMID: 11308041]
Manoukian MA et al: Clinical and metabolic features of thyrotoxic periodic paralysis in 24 episodes. Arch Intern Med 1999;159:601. [PMID: 10090117]
Marcocci C et al: Graves' ophthalmopathy and 131I therapy. Q J Nucl Med 1999;43:307. [PMID: 10731781]
Meurisse M et al: Iatrogenic thyrotoxicosis: causal circumstances, pathophysiology, and principles of treatment—review of the literature. World J Surg 2000;24:1377. [PMID: 11038210]
Murakami M et al: Gs alpha mutations in hyperfunctioning thyroid adenomas. Arch Med Res 1999;30:514. [PMID: 10714366]
Nabil N et al: Methimazole: an alternative route of administration. J Clin Endocrinol Metab 1982;54:180. [PMID: 7054215]
Pauwels EK et al: Health effects of therapeutic use of 131I in hyperthyroidism. Q J Nucl Med 2000;44:333. [PMID: 11302261]
Smitt MC, Donaldson SS: Radiation therapy for benign disease of the orbit. Semin Radiat Oncol 1999;9:179. [PMID: 10092710]
Stanbury JB et al: Iodine-induced hyperthyroidism: occurrence and epidemiology. Thyroid 1998;8:83. [PMID: 9492158]
Volpe R: The immunomodulatory effects of anti-thyroid drugs are mediated via actions on thyroid cells, affecting thyrocyte-immunocyte signalling: a review. Curr Pharm Des 2001;7:451. [PMID: 11281852]
Woeber KA: Update on the management of hyperthyroidism and hypothyroidism. Arch Intern Med 2000;160:1067. [PMID: 10789598]

Резистентность к тиреоидным гормонам

Chatterjee VK: Resistance to thyroid hormone, and peroxisomeproliferator-activated receptor gamma resistance. Biochem Soc Trans 2001;29:227. [PMID: 11356159]
Kopp P et al: Syndrome of resistance to thyroid hormone: insights into thyroid hormone action. Proc Soc Exp Biol Med 1996;211:49. [PMID: 8594618]
Refetoff S: Resistance to thyroid hormone. Clin Lab Med 1993;13:563. [PMID: 8222575]

Синдром неадекватной секреции ТТГ

Kourides IA: Inappropriate secretion of thyroid stimulating hormone. Curr Ther Endocrinol Metab 1997;6:187. [PMID: 9174701]
Losa M et al: Criteria of cure and follow-up of central hyperthyroidism due to thyrotropin-secreting pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:3084. [PMID: 8768879]
Sanno N et al: Thyrotropin-secreting pituitary adenomas. Clinical and biological heterogeneity and current treatment. J Neurooncol 2001;54:179. [PMID: 11761434]

Многоузловой зоб

Bononi M et al: Surgical treatment of multinodular goiter: incidence of lesions of the recurrent nerves after total thyroidectomy. Int Surg 2000;85:190. [PMID: 11324993]
Derwahl M, Studer H: Nodular goiter and goiter nodules: where iodine deficiency falls short of explaining the facts. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2001;109:250. [PMID: 11507648]
Freitas JE: Therapeutic options in the management of toxic and nontoxic nodular goiter. Semin Nucl Med 2000;30:88. [PMID: 10787189]
Maurer AH, Charkes ND: Radioiodine treatment for nontoxic multinodular goiter. J Nucl Med 1999;40:1313. [PMID: 10450683]
Siegel RD, Lee SL: Toxic nodular goiter. Toxic adenoma and toxic multinodular goiter. Endocrinol Metab Clin North Am 1998;27:151. [PMID: 9534034]
Singh B et al: Substernal goiter: a clinical review. Am J Otolaryngol 1994;15:409. [PMID: 7872476]

Тиреоидит

Barbesino G, Chiovato L: The genetics of Hashimoto's disease. Endocrinol Metab Clin North Am 2000;29:357. [PMID: 10874534]
McLachlan SM, Rapoport B: Autoimmune response to the thyroid in humans: thyroid peroxidase—the common autoantigenic denominator. Int Rev Immunol 2000;19:587. [PMID: 11129117]
Muller AF et al: Postpartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of childbearing age: recent insights and consequences for antenatal and postnatal care. Endocr Rev 2001;22:605. [PMID: 11588143]
Ross DS: Syndromes of thyrotoxicosis with low radioactive iodine uptake. Endocrinol Metab Clin North Am 1998;27:169. [PMID: 9534035]

Schumm-Draeger PM et al: Prophylactic levothyroxine therapy in patients with Hashimoto's thyroiditis. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1999;107 Suppl 3:S84. [PMID: 10522812]
Stafford EA, Rose NR: Newer insights into the pathogenesis of experimental autoimmune thyroiditis. Int Rev Immunol 2000; 19:501. [PMID: 11129113]

Облучение

Gilbert ES et al: Health effects from fallout. Health Phys 2002;82:726. [PMID: 12003021]
Inskip PD: Thyroid cancer after radiotherapy for childhood cancer. Med Pediatr Oncol 2001;36:568. [PMID: 11340614]
Rubino C et al: Thyroid cancer after radiation exposure. Eur J Cancer 2002;38:645. [PMID: 11916545]

Узлы и рак щитовидной железы

Alsanea O, Clark OH: Familial thyroid cancer. Curr Opin Oncol 2001;13:44. [PMID: 11148685]
Basaria M et al: The use of recombinant thyrotropin in the followup of patients with differentiated thyroid cancer. Am J Med 2002;112:721. [PMID: 12079713]
Brandi ML et al: Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:5658. [PMID: 11739416]
Csako G et al: Assessing the effects of thyroid suppression on benign solitary thyroid nodules. A model for using quantitative research synthesis. Medicine (Baltimore) 2000;79:9. [PMID: 10670406]
Giuffrida D, Gharib H: Anaplastic thyroid carcinoma: current diagnosis and treatment. Ann Oncol 2000;11:1083. [PMID: 11061600]
Krohn K, Paschke R: Somatic mutations in thyroid nodular disease. Mol Genet Metab 2002;75:202. [PMID: 11914031]
Leenhardt L, Aurengo A: Post-Chernobyl thyroid carcinoma in children. Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2000;14:667. [PMID: 11289741]
Lind P et al: The role of F-18FDG PET in thyroid cancer. Acta Med Austriaca 2000;27:38. [PMID: 10812462]
Mazzaferri EL: An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma. Thyroid 1999;9:421. [PMID: 10365671]
Meier CA: Thyroid nodules: pathogenesis, diagnosis and treatment. Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2000; 14:559. [PMID: 11289735]
Modigliani E et al: Diagnosis and treatment of medullary thyroid cancer. Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2000;14:631. [PMID: 11289739]
Moretti F et al: Molecular pathogenesis of thyroid nodules and cancer. Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2000; 14:517. [PMID: 11289733]
Pacini F, Pinchera A: Serum and tissue thyroglobulin measurement: clinical applications in thyroid disease. Biochimie 1999;81:463. [PMID: 10403176]
Ringel MD: Molecular diagnostic tests in the diagnosis and management of thyroid carcinoma. Rev Endocr Metab Disord 2000;1:173. [PMID: 11705003]
Ruben Harach H: Familial nonmedullary thyroid neoplasia. Endocr Pathol 2001;12:97. [PMID: 11579685]
Sherman SI: The management of metastatic differentiated thyroid carcinoma. Rev Endocr Metab Disord 2000;1:165. [PMID: 11705002]
Weiss RE, Lado-Abeal J: Thyroid nodules: diagnosis and therapy. Curr Opin Oncol 2002;14:46. [PMID: 11790980]
Wiersinga WM: Thyroid cancer in children and adolescents—consequences in later life. J Pediatr Endocrinol Metab 2001; 14(suppl 5):1289. [PMID: 11964025]
Wong CK, Wheeler MH: Thyroid nodules: rational management. World J Surg 2000;24:934. [PMID: 10865037]

Метаболические болезни костей 19

Долорес Шобек (Dolores Shoback), Дебора Селлмейер (Deborah Sellmeyer), Дэниел Д. Бикль (Daniel D. Bikle)

Сокращения

АДГР	аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит
АКТГ	адренокортикотропный гормон
БМЕ	базисная многоклеточная единица
ВИП	вазоактивный интестинальный пептид
BDЗР	витамин D-зависимый рахит
BDСБ	витамин D-связывающий белок
BDЧЭ	витамин D-чувствительный элемент
ЗГТ	заместительная гормональная терапия
ИЛ	интерлейкин
ИРМА	иммунорадиометрический анализ
ИФ$_3$	инозитол-1,4,5-трифосфат
ИФН	интерферон
ИФР	инсулиноподобный фактор роста
ИХЛА	иммунохемилюминисцентный анализ
КПП	кальцитониноподобный пептид
КРФ	канальцевая реабсорбция фосфата
ЛПНП	липопротеины низкой плотности
МПКТ	минеральная плотность костной ткани
МРЩЖ	медуллярный рак щитовидной железы
МЭН	множественная эндокринная неоплазия
НОДО	наследственная остеодистрофия Олбрайта
ОПГ	остеопротегерин
ПГП	псевдогипопаратиреоз
ППГП	псевдопсевдогипопаратиреоз
ПТГ	паратиреоидный гормон
ПТГПП	ПТГ-подобный пептид
PBD	рецептор витамина D
PPK	рецептор ретиноевой кислоты
PCБ	ретинол-связывающий белок
PXP	ретиноидный Х-рецептор
СДГГ	семейная доброкачественная гипокальциурическая гиперкальциемия
СМЭР	селективные модуляторы эстрогенных рецепторов
ФИФ$_2$	фосфатидилинозитол-4,5-дифосфат
ФНО	фактор некроза опухолей
ФРФ23	фактор роста фибробластов 23
Х-ГФ	Х-сцепленная гипофосфатемия
AIRE	регулятор аутоиммунитета
CaR	внеклеточный рецептор кальция
DXA	двухфотонная рентгеновская абсорбциометрия
FDA	управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США
RANK	рецептор-активатор ядерного фактора каппа В
RANKL	лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа В

ВНУТРИ- И ВНЕКЛЕТОЧНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ КАЛЬЦИЯ

Ионы кальция играют важнейшую роль во внутри- и внеклеточных физиологических процессах. У человека регуляторная система обеспечивает колебания уровня **внеклеточного кальция** в очень узких пределах, что необходимо для нормального функционирования многих тканей (сопряжения возбуждения с сокращением в миокарде и других мышцах; синаптической передачи нервных импульсов и реализации других функций нервной системы; агрегации тромбоцитов и свертывания крови, экзоцитоза гормонов и т.д.). Концентрация **внутриклеточного кальция** столь же строго удерживается на уровне в 10 000 раз более низком, чем внеклеточного. В клетках кальций выполняет роль второго посредника (мессенджера), регулирующего клеточное деление, мышечное сокращение, подвижность клеток, транспорт синтезируемых белков в мембрану и процессы секреции.

Во внеклеточной жидкости регулируется содержание именно ионизированного кальция; его концентрация здесь составляет в среднем

1,25 ± 0,07 ммоль/л (табл. 19.1). Однако на долю ионизированного кальция приходится лишь около 50% общего содержания этого элемента в сыворотке. Остальное его количество связано с альбумином (примерно 40%) или находится в составе комплексов с фосфатом и цитратом (около 10%). Кальций, связанный с альбумином и находящийся в составе комплексов, метаболически инертен и его уровень не регулируется. Только ионизированный кальций регулирует физиологические процессы и сам является объектом регулирующих влияний гормонов — паратиреоидного гормона (ПТГ) и 1,25-дигидроксивитамина D [1,25 $(OH)_2D$]. Однако при резком повышении концентрации фосфата или цитрата в сыворотке равновесие сдвигается в сторону комплексированной фракции. Например, переливание больших количеств цитратной крови может настолько уменьшить концентрацию ионизированного кальция, что появятся симптомы тетании. Кроме того, поскольку концентрации кальция и фосфата в сыворотке близки к насыщающим, значительное повышение уровня любого из них может приводить к отложению фосфатных солей кальция в тканях. Это является основным осложнением тяжелой гиперкальциемии (например, при злокачественных опухолях) или гиперфосфатемии (например, при почечной недостаточности или рабдомиолизе).

Таблица 19.1. Концентрация кальция в жидких средах организма

Общий кальций в сыворотке	8,5–10,5 мг% (2,1–2,6 ммоль/л)
Ионизированный кальций	4,4–5,2 мг% (1,1–1,3 ммоль/л)
Белково-связанный кальций	4,0–4,6 мг% (0,9–1,1 ммоль/л)
Комплексированный кальций	0,7 мг% (0,18 ммоль/л)
Внутриклеточный свободный кальций	0,00018 ммоль/л (180 нмоль/л)

Важно еще раз подчеркнуть, что строго регулируется уровень именно ионизированного кальция, который составляет крайне незначительную часть общего его содержания, причем это происходит в условиях быстрого перемещения кальция из одних пространств в другие (рис. 19.1). Количество

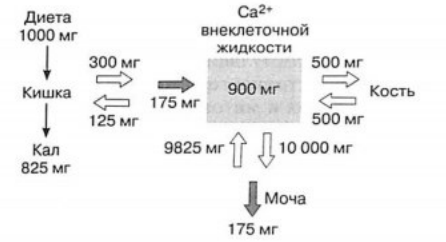


Рис. 19.1. Перемещения кальция в организме здорового человека. Светлые стрелки — направления потоков кальция; темные — количественный результат таких перемещений. (*Felig P. et al.* [editors]: Endocrinology and Metabolism, 2nd ed. McGraw-Hill, 1987. Воспроизведено с разрешения.)

кальция во внеклеточной жидкости не превышает 1% общего его содержания в организме; остальное хранится, главным образом, в костях. Во внеклеточной жидкости присутствует примерно 900 мг кальция. Ежесуточно в нее поступает 500 мг из легко обменивающегося фонда костной ткани, 200 мг из желудочно-кишечного тракта (всасывание) и 9800 мг — в результате канальцевой реабсорбции фильтруемого в почечных клубочках (10 000 мг).

Таким образом, поддержание постоянного уровня ионизированного кальция во внеклеточной жидкости требует компенсации его оттока в клетки, костную ткань и мочу; изменения суточного потребления кальция должны сопровождаться изменениями костного метаболизма и почечной функции. Неудивительно, что в регуляции столь сложной системы участвуют сразу два гормона — ПТГ и 1,25 $(OH)_2D$, что секреция каждого из них крайне чувствительна к малейшим колебаниям уровня кальция в сыворотке и что каждый из этих гормонов регулирует обмен кальция между всеми тремя пространствами — кишечником, костной тканью и почечными канальцами. Интегральная роль ПТГ и 1,25 $(OH)_2D$ в гомеостазе кальция будет рассмотрена после обсуждения эффектов и регуляции продукции каждого из них.

Концентрация кальция в цитозоле клеток составляет примерно 100 нмоль/л, что в 10 000 раз меньше концентрации кальция вне клеток (около 1,0 ммоль/л). Кальциевый градиент по обе стороны клеточной мембраны обеспечивается АТФ-зависимыми кальциевыми насосами (Na^+-Ca^{2+}-обменниками) и запасами кальция во внутриклеточных депо. Кальций поступает в клетки по каналам нескольких типов, зависящим от мембранного

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

потенциала или рецепторов. Это обеспечивает быстрый приток кальция в ответ на деполяризацию мембраны или стимуляцию рецепторов. Большие количества внутриклеточного кальция хранятся в микросомах и митохондриях. Под влиянием некоторых сигналов [например, инозитол-1,4,5-трифосфата ($ИФ_3$)] кальций быстро выходит из микросомных запасов в цитозоль. Существуют и механизмы быстрого возвращения кальция из цитозоля во внутриклеточные депо или выведения его из клеток через клеточную мембрану.

ПАРАТИРЕОИДНЫЙ ГОРМОН

Анатомия и эмбриология околощитовидных желез

ПТГ секретируется четырьмя железами, примыкающими к щитовидной железе на шее. Вес каждой из них составляет в среднем 40 мг. Две верхние железы обычно локализуются у задней поверхности капсулы щитовидной железы, а две нижние — у нижнего ее края. Однако местоположение околощитовидных желез непостоянно, и у 12–15% здоровых людей имеется и пятая железа. Околощитовидные железы образуются из третьего (нижние железы) и четвертого (верхние) глоточных карманов. Мигрируя книзу, любая из них может следовать за вилочковой железой в переднее средостение. Непостоянство локализации и числа околощитовидных желез значительно затрудняет их хирургическое удаление.

Эти железы состоят их эпителиальных клеток и стромального жира. Среди эпителиальных клеток преобладают так называемые главные, прозрачная цитоплазма которых отличает их от более крупных, содержащих гранулированную эозинофильную цитоплазму оксифильных клеток. ПТГ присутствует в клетках обоих типов; возможность различной регуляции их секреторной активности остается недоказанной.

Секреция ПТГ

Секреция ПТГ, регулирующая внеклеточную концентрацию кальция, сама находится под жестким контролем этой концентрации. Обратная связь между уровнями ПТГ и концентрацией кальция в сыворотке описывается сигмовидной кривой, причем самая крутая часть этой кривой строго соответствует нормальным колебаниям уровня кальция в сыворотке (рис. 19.2).

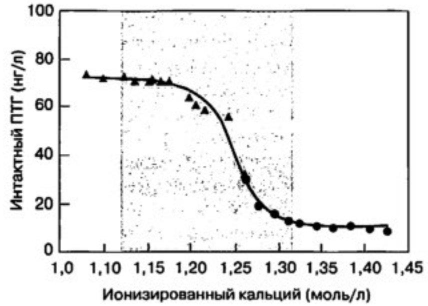


Рис. 19.2. Зависимость между концентрациями ионизированного кальция в сыворотке и ПТГ у здорового человека. Уровень кальция в сыворотке меняли путем инфузии кальция (кружки) или цитрата (треугольники). Чувствительность околощитовидных желез к изменениям концентрации кальция в сыворотке максимальна при колебаниях этой концентрации в нормальных пределах (затемненная область). При гиперкальциемии сохраняется низкий уровень ПТГ. (*Conlin P.R. et al.:* Hysteresis in the relationship between serum ionized calcium and intact parathyroid hormone during recovery from induced hyper- and hypocalcemia in normal humans. J Clin Endocrinol Metab. 1989; 69: 593. Модифицировано с разрешения Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.)

Клетки околощитовидных желез «ощущают» концентрацию ионизированного кальция своими рецепторами, в относительно большом количестве расположенными на внешней стороне клеточных мембран, — CaR. Этот рецептор с молекулярной массой 120 кДа сопряжен с G-белком и принадлежит к C-группе суперсемейства таких рецепторов (см. гл. 2). По аминокислотной последовательности CaR гомологичен метаботропным глутаматным рецепторам в ЦНС, рецептору γ-аминомасляной кислоты типа B и большому семейству рецепторов феромонов. Восприятие клетками уровня кальция и других ионов опосредуется крупным внеклеточным доменом CaR. Как и другие сопряженные с G-белком рецепторы, CaR состоит из семи трансмембранных доменов, связанных внутриклеточными петлями, которые непосредственно сопрягают рецептор с G-белками.

Вскоре после обнаружения CaR было показано, что мутации гена этого рецептора приводят к развитию семейной доброкачественной гипокальциурической гиперкальциемии (СДГГ), обусловленной нарушением чувствительности околощитовидных желез и почек к кальцию. CaR экспрессируются не только в околощитовидных железах. Они широко представлены в головном мозге, коже, ростовых пластинках

костей, желудке и кишечнике. В C-клетках щитовидной железы они опосредуют изменения секреции кальцитонина в ответ на повышение уровня внеклеточного кальция, а в дистальных отделах нефрона регулируют экскрецию кальция. Появляются данные о роли этих рецепторов и в других тканях.

Сигнал о повышении уровня внеклеточного кальция, приводящий к торможению секреции ПТГ, опосредуется, по-видимому, увеличением внутриклеточной концентрации кальция. CaR через G_q-белок прямо сопрягается с фосфолипазой C, которая гидролизует фосфадитилинозитол-4,5-дифосфат ($ФИФ_2$) с образованием вторых внутриклеточных мессенджеров — $ИФ_3$ и диацилглицерина (см. гл. 2). $ИФ_3$ связывается с рецептором эндоплазматического ретикулума, высвобождая кальций из мембранных запасов. Это приводит к быстрому повышению его внутриклеточной концентрации, вслед за чем усиливается приток в клетки внеклеточного кальция. Пока неясно, какой именно из этих процессов (высвобождение кальция из внутриклеточных депо или приток кальция извне) играет бóльшую роль в торможении секреции ПТГ. Другое вещество, образующееся под действием фосфолипазы C, диацилглицерин, является активатором протеинкиназы C (чувствительной к кальцию и фосфолипидам). Этот фермент также влияет на секрецию ПТГ околощитовидными железами. Кроме того, активация CaR угнетает образование цАМФ, что в свою очередь может определять чувствительность околощитовидных желез к уровню внеклеточного кальция.

При повышении концентрации кальция в сыворотке вначале тормозится секреция уже готового ПТГ, содержащегося в секреторных гранулах. Это происходит за счет блокады слияния секреторных гранул с клеточной мембраной и их опустошения. В отличие от большинства клеток, в которых экзоцитоз секреторных гранул требует присутствия кальция и подавляется при снижении его внутриклеточной концентрации, клетки околощитовидных желез реагируют на снижение уровня ионизированного кальция повышением секреции ПТГ. В этих клетках роль кальция выполняет, по-видимому, магний. Действительно, истощение внутриклеточных запасов магния обусловливает обратимый гипопаратиреоз (см. ниже).

Изменения кальция в сыворотке влияют не только на секрецию ПТГ, но и на его синтез, стабилизируя мРНК препроПТГ и, возможно, усиливая транскрипцию гена ПТГ. Запасов готового ПТГ в околощитовидных железах при максимальной скорости его секреции хватает не больше чем на 1,5 часа. Поэтому в ответ на длительную гипокальциемию должен активироваться синтез этого гормона.

Транскрипция гена ПТГ зависит также от уровня витамина D: высокая концентрация $1,25(OH)_2D$ тормозит этот процесс. Синтез ПТГ — один из главных объектов кооперированного влияния гормонов на гомеостаз кальция. Действительно, в лечении вторичного гиперпаратиреоза у больных с почечной остеодистрофией на диализе используются аналоги витамина D.

Синтез и процессинг ПТГ

ПТГ представляет собой пептид из 84 аминокислотных остатков с молекулярной массой 9300. Его ген, расположенный на хромосоме 11, кодирует предшественник, называемый препроПТГ, который содержит лишних 29 аминокислотных остатков с N-конца зрелого ПТГ (рис. 19.3). В этот отрезок молекулы входят 23 остатка сигнальной последовательности («пре»-последовательность) и 6 остатков прогормона. Сигнальная последовательность в молекуле препроПТГ выполняет ту же функцию, что и в других секретируемых белках, обеспечивая распознавание пептида особыми частицами, которые связывают синтезируемые пептидные цепи с рибосомой и направляют их в просвет эндоплазматического ретикулума (рис. 19.4).

В эндоплазматическом ретикулуме пептидаза отщепляет сигнальную последовательность от препроПТГ, а образовавшийся проПТГ транспортируется в аппарат Гольджи, где фермент фурин отщепляет от него «про»-последовательность. ПрепроПТГ исчезает очень быстро, но период полужизни проПТГ в клетке составляет примерно 15 минут. Процессинг проПТГ протекает очень быстро, и эта молекула, в отличие от других прогормонов (например, проинсулина), в кровь не попадает. Покидая аппарат Гольджи, ПТГ упаковывается в секреторные гранулы, где и хранится до начала секреции.

Элиминация и метаболизм ПТГ

Период полужизни ПТГ в сыворотке составляет 2–4 минуты. В печени и почках интактная молекула ПТГ (1–84) расщепляется между аминокислотными остатками 33–34 и 36–37 на N-концевой и C-концевой фрагменты. Обратно в кровь выделяются в основном C-концевые фрагменты молекул ПТГ, которые фильтруются в почках. При

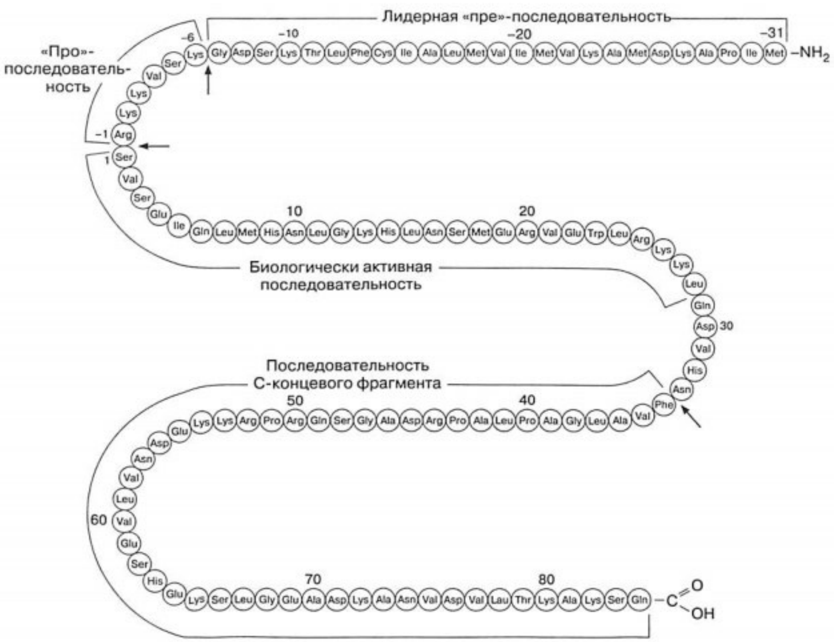


Рис. 19.3. Первичная структура препроПТГ человека. Участки специфического расщепления молекулы, происходящего в ходе биосинтеза и периферического метаболизма гормона, показаны стрелками. Биологически активная последовательность локализуется в центре молекулы. (*Felig P., Baxter J.D., Frohman L.A.* [editors]: Endocrinology and Metabolism, 3[rd] ed. McGraw-Hill, 1995. Воспроизведено с разрешения.)

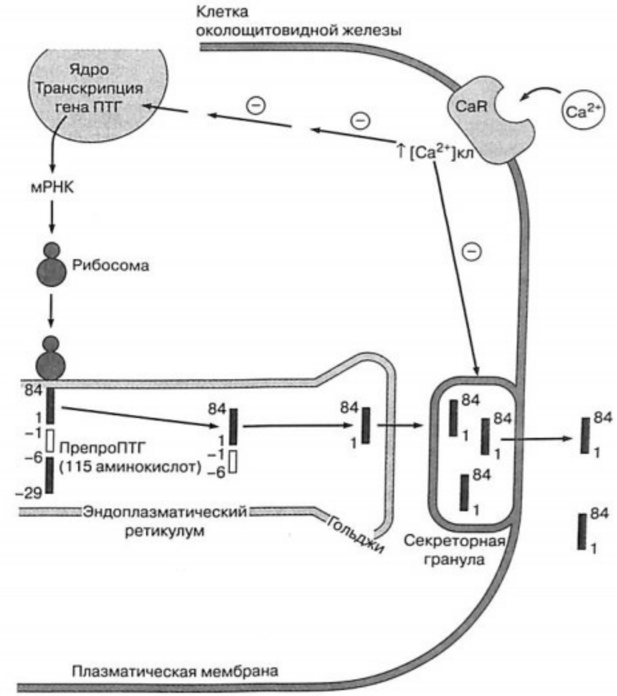
хронической почечной недостаточности эти фрагменты накапливаются в сыворотке. Хотя основная активность ПТГ сосредоточена в его N-концевых фрагментах, центральный участок и С-концевые фрагменты также, по-видимому, не являются инертными осколками. Недавно показано, что они могут оказывать биологическое действие через свои собственные рецепторы.

Методы определения ПТГ

В настоящее время для определения интактного ПТГ (1–84) используются методы иммунорадиометрического (ИРМА) или иммунохемилюминисцентного (ИХЛА) анализа с двойными антителами, которые обнаруживают колебания уровня гормона в пределах 10–60 пг/мл (1–6 пмоль/л). Использование антител к двум антигенным детерминантнам (одной — вблизи N-конца, а второй — вблизи С-конца молекулы) позволяет определять содержание интактного биологически активного гормона (рис. 19.5). Эти методы достаточно чувствительны и специфичны и позволяют определить не только повышенный, но и сниженный уровень ПТГ. Если гиперкальциемия обусловлена гиперпаратиреозом, то уровень ПТГ в сыворотке должен быть повышен; если же она не связана с гиперфункцией околощитовидных желез, то концентрация ПТГ должна быть снижена. Таким образом, с помощью этих методов можно осуществлять дифферециальную диагностику гиперкальциемии.

Позднее метод определения интактного ПТГ был усовершенствован, и в нем используются антитела только к эпитопу, сформированному аминокислотными остатками N-концевого участка молекулы гормона (обычно с 1-го по 6-й). Это усовершенствование потребовалось после того, как выяснилось,

Рис. 19.4. Образование ПТГ в клетках околощитовидных желез. С гена препроПТГ транскрибируется мРНК, которая транслируется на рибосомах в препроПТГ (аминокислоты с –29 по +84). В эндоплазматическом ретикулуме «пре»-последовательность отщепляется и образуется проПТГ (аминокислоты с –6 по +84). Зрелый ПТГ (1–84), выходящий из аппарата Гольджи, упаковывается в секреторные гранулы и при гипокальциемии выделяется в кровь. Изменения концентрации внеклеточного кальция «ощущаются» CaR, который влияет как на секрецию ПТГ, так и на траскрипцию гена препроПТГ. (*McPhee S.J. et al.* [editors]: Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine. Первая публикация Appleton & Lange. Copyright © 1955 Mc-Graw-Hill companies, Inc. Воспроизведено с разрешения.)



что методом двойных антител определяется не только ПТГ (1–84), но и отдельные его фрагменты, образующиеся в ходе метаболизма гормона in vivo и накапливающиеся у больных с хронической почечной недостаточностью. В сыворотке этих больных на долю крупных фрагментов ПТГ приходится около 50% ПТГ (1–84), выявляемого методом двойных антител. ПТГ, определяемый новыми методами, называют «цельным», «биоактивным» или «интактным».

Биологические эффекты ПТГ

Основная функция ПТГ заключается в регуляции уровня ионизированного кальция путем воздействия на триаду основных органов-мишеней — кость, слизистую кишечника и почки. На всасывание кальция в кишечнике ПТГ действует косвенно, увеличивая почечную продукцию метаболита витамина D — $1{,}25(OH)_2D$, который и усиливает всасывание кальция. Конечный результат влияния ПТГ на эти три органа сводится к увеличению поступления кальция во внеклеточную жидкость, т.е. к предотвращению гипокальциемии. Удаление околощитовидных желез приводит к тяжелой гипокальциемии и в конце концов — к тетании и смерти.

В почках ПТГ прямо влияет на реабсорбцию кальция, фосфата и бикарбоната. Хотя основное количество кальция реабсорбируется вместе с натрием в проксимальных извитых канальцах, тонкая регуляция экскреции кальция происходит в дистальном отделе нефрона. ПТГ резко увеличивает реабсорбцию натрия в дистальных извитых канальцах. Известно, что кальций активно транспортируется против электрохимического градиента, но на что именно влияет ПТГ в этом процессе остается не совсем ясным. Тем не менее очевидно, что, с физиологической точки зрения, ограничение потерь кальция с мочой — один из важных механизмов поддержания постоянства концентрации этого иона в сыворотке.

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

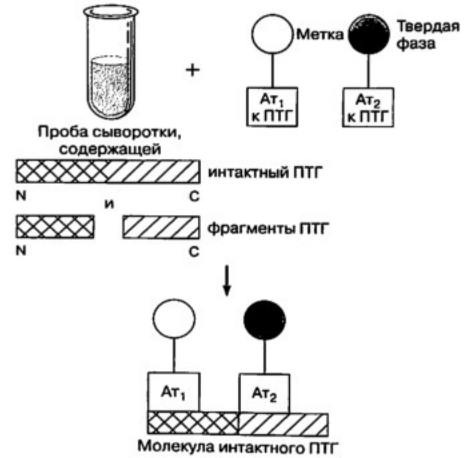


Рис. 19.5. Принцип метода двойных антител для определения уровня интактного ПТГ. В иммунохемилюминисцентном методе используют люминисцентную метку, а в иммунорадиометрическом — ^{125}I. Применяются антитела двух видов (Ат$_1$ и Ат$_2$), специфичных к разным эпитопам молекулы. Поэтому определяется только уровень гормона, содержащего оба эпитопа. Позднее предложен метод определения интактного ПТГ с использованием Ат$_1$ к самым крайним эпитопам N-концевого участка ПТГ. (*McPhee S.J. et al.* [editors]: Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine. Первая публикация Appleton & Lange. Copyright © 1955 Mc-Graw-Hill companies, Inc. Воспроизведено с разрешения.)

В проксимальных канальцах почек ПТГ ингибирует реабсорбцию фосфата. В этом сегменте нефрона фосфат переносится через апикальную мембрану клеток специальным натрий-фосфатным котранспортером; источником энергии для транспорта фосфата служит градиент натрия. ПТГ ингибирует реабсорбцию натрия и фосфата, снижая скорость перемещения этого транспортера из цитоплазмы в апикальную мембрану клеток. Величину фосфатурического эффекта ПТГ можно оценить количественно, сопоставив канальцевую реабсорбцию фосфата (КРФ) с клиренсом (К) фосфата и креатинина (КРФ = 1 – $К_ф/К_{креат}$; в норме КРФ колеблется от 80 до 97%) или рассчитав почечный порог для фосфата по стандартной номограмме. Усиленная экскреция фосфата под действием ПТГ приводит к изменению его концентрации в сыворотке (гипофосфатемия при гиперпаратиреозе). Кроме того, ПТГ ингибирует Na-H-антипорт и гиперпаратиреоз, поэтому характеризуется нарушением реабсорбции бикарбоната и легким гиперхлоремическим метаболическим ацидозом.

Фосфатурический эффект ПТГ предотвращает возрастание уровня фосфата в сыворотке, обусловленное действием того же гормона на резорбцию костной ткани. В противном случае в крови увеличивалось бы образование комплексов кальция и фосфата (пример — почечная остеодистрофия). Снижение уровня ионизированного кальция в крови под влиянием высвобождающегося из костей фосфата является важной причиной прогрессирующего вторичного гиперпаратиреоза при почечной недостаточности, когда клиренс фосфата уменьшается. В таких условиях формируется своего рода положительная обратная связь: чем сильнее стимулируется резорбция костей и возрастает уровень фосфата, тем сильнее выражен гиперпаратиреоз.

Механизм действия ПТГ

У млекопитающих существуют рецепторы ПТГ (рПТГ) двух типов. Одни из них (рПТГ-1) взаимодействуют как с ПТГ, так и с ПТГ-подобным пептидом (ПТГПП), тогда как вторые (рПТГ-2) активируются только ПТГ. Эти рецепторы по-разному распределены в тканях. Костный и почечный рПТГ-1 представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 80 000, принадлежащий к суперсемейству рецепторов, сопряженных с G-белками. Он обладает типичным строением таких рецепторов, содержа крупный внеклеточный домен, семь трансмембранных доменов и цитоплазматический хвост (см. гл. 2). ПТГ связывается в внеклеточным доменом рецептора, что приводит к активации G-белков. Рецепторы ПТГ входят в небольшое подсемейство рецепторов пептидных гормонов, включающее рецепторы секретина, вазоактивного интестинального полипептида (ВИП), адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кальцитонина.

Структуры ПТГ и ПТГПП обладают высокой гомологией и сходны со строением секретина, ВИП, кальцитонина и АКТГ. Все эти пептидные гормоны содержат N-концевой α-спиральный домен, непосредственно активирующий рецептор, и аналогичный соседний домен, которым они связываются с рецептором. Применительно к ПТГ для активации рецептора необходимы аминокислотные остатки с 1-го по 6-й; укороченные аналоги, лишенные этих остатков (например, ПТГ 7–34), связываются с рецептором, но не активируют его, и поэтому являются конкурентными антагонистами ПТГ. Главный связывающий рецептор домен гормона включает последовательность аминокислотных остатков с 18-го по 34-й. Хотя интактный ПТГ состоит из 84 остатков, последовательность 35–84, по-видимому, не нужна для его связывания с рПТГ в костях и почках. Однако нельзя исключить существования отдельного рецептора для этой С-концевой последовательности, который мог бы опосредовать совсем другие эффекты ПТГ.

Рецептор ПТГ-1 связывает ПТГ и ПТГПП с равным сродством. Это переводит два G-белка (G_s и G_q) в активное состояние, в котором они связаны с ГТФ. Белок G_s сопрягает рецептор с аденилатциклазой, в результате чего образуется второй внутриклеточный мессенджер — цАМФ. Белок же G_q сопрягает рецептор с другой эффекторной системой — фосфолипазой С, что увеличивает внутриклеточную концентрацию кальция и приводит к активации протеинкиназы С (см. гл. 2). Пока не ясно, какой из вторых мессенджеров (цАМФ, внутриклеточный кальций или диацилглицерин) опосредует те или иные клеточные эффекты ПТГ, но природный эксперимент указывает на роль именно цАМФ в регуляции гомостаза кальция и экскреции фосфата. Таким природным экспериментом является псевдогипопаратиреоз (ПГП), при котором причиной гипокальциемии и нечувствительности экскреции фосфата к ПТГ являются нуль-мутации одного из аллелей гена стимуляторной субъединицы G_s-белка — $G_s\alpha$ (GNAS1).

ПТГПП

ПТГПП, секретируемый в больших количествах злокачественными опухолями, активирует рПТГ-1 и вызывает тяжелую гиперкальциемию. Однако физиологическая роль ПТГПП резко отличается от таковой ПТГ. ПТГПП вырабатывается во многих тканях, как плода, так и зрелого организма. Эксперименты с нокаутом генов и гиперэкспрессией ПТГПП в отдельных тканях показывают, что этот пептид регулирует пролиферацию и минерализацию ходроцитов, а также транспорт кальция через плаценту, т. е. необходим для нормального развития. В постнатальном возрасте ПТГПП участвует во взаимодействии эпителиальных и мезенхимальных тканей, определяющем развитие молочных желез, кожи и волосяных фолликулов. В физиологических условиях ПТГПП обычно действует локально, а не системно. Подробнее этот пептид рассматривается в гл. 22.

КАЛЬЦИТОНИН

Основная функция кальцитонина (пептида из 32 аминокислотных остатков) — ингибирование резорбции костной ткани остеокластами. Кальцитонин секретируется парафолликулярными С-клетками щитовидной железы. Эти нейроэндокринные клетки образуются из ультимобранхиального тельца, сливающегося с задней поверхностью долей щитовидной железы; на долю С-клеток приходится примерно 0,1% массы железы.

Секреция кальцитонина регулируется уровнем ионизированного кальция; содержание кальция в сыворотке «ощущается» С-клетками такими же CaR, какие присутствуют на клетках околощитовидных желез. Однако, в противоположность ПТГ, секреция кальцитонина возрастает при гиперкалиемии и снижается при гипокальциемии.

Ген кальцитонина (*CALC-I*) состоит из 6 экзонов, и в результате альтернативного сплайсинга образуются два разных пептидных продукта (рис. 19.6). В С-клетках синтезируется зрелый кальцитонин (рис. 19.7), входящий в состав крупного предшественника, насчитывающего 141 аминокислотный остаток. В нейронах ЦНС образуется кальцитониноподобный пептид (КПП), предшественник которого состоит из 128 аминокислотных остатков. Аминокислотная последовательность КПП (37 остатков) гомологична последовательности кальцитонина. В N-концевых фрагментах обоих пептидов присутствуют кольцевые структуры из 7 аминокислотных остатков, замкнутые дисульфидной связью (см. рис. 19.7). Действуя через свои собственные рецепторы, КПП является одним из наиболее активных вазодилататоров. Если продуктами гена *CALC-I* являются как кальцитонин, так и КПП-I, то КПП-II кодируется своим собственным геном (*CALC-II*). КПП-II отличается от КПП-I только тремя аминокислотными остатками.

Внутривенное введение кальцитонина быстро снижает уровни кальция и фосфора в сыворотке, главным образом, в результате действия гормона на костную ткань. Основной эффект кальцитонина — ингибирование костной резорбции остеокластами. Кальцитонин изменяет морфологию остеокластов. Уже через несколько минут после введения кальцитонина эти клетки уменьшаются в размерах и лишаются отростков. С костной поверхности исчезает гофрированная каемка (очаг резорбции кости). Рецепторы кальцитонина локализованы на остеокластах и клетках проксимальных почечных

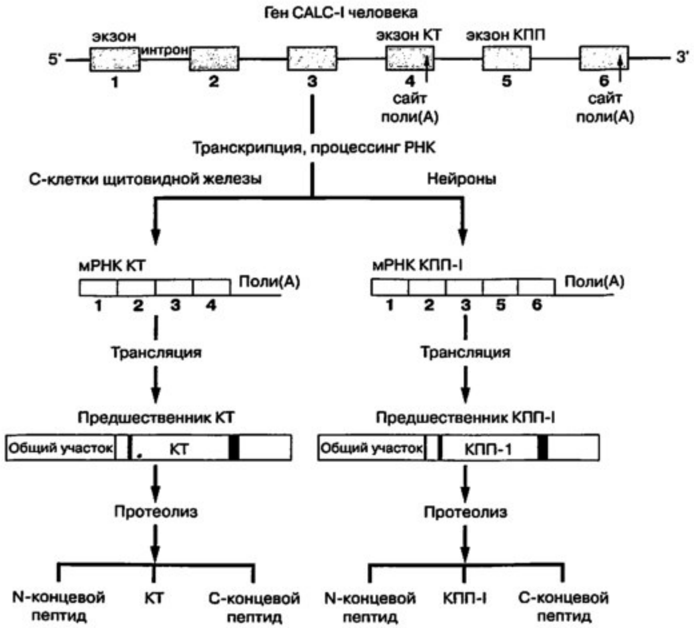


Рис. 19.6. Альтернативный сплайсинг продукта гена кальцитонина (*CALC-I*) у человека. В С-клетках щитовидной железы образуется мРНК кальцитонина (КТ), а в нейронах, благодаря тканеспецифичному процессингу, – мРНК КПП. Ген *CALC-I* у человека состоит из 6 экзонов и 5 интронов. Экзоны 1 и 6 являются некодирующими; экзоны 2 и 3 кодируют N-коцевой пептид, общий для предшественников КП и КПП. Экзоны 4 и 5 кодируют соответственно КТ и КПП. (*Lips C.J.M., Hoppener J.W.M., Thijssen J.H.H.:* Medullary thyroid carcinoma: role of genetic testing and calcitonin measurement. Ann Clin Biochem. 2001; 38: 168. Модифицировано и воспроизведено с разрешения.)



Рис. 19.7. Аминокислотная последовательность кальцитонина человека с дисульфидной связью в N-концевом сегменте и пролинамидом в С-концевом сегменте. (*McPhee S.J. et al.* [editors]: Pathophysiology of Disease: *An Introduction to Clinical Medicine*. Первая публикация Appleton & Lange. Copyright © 1955 Mc-Graw-Hill companies, Inc. Воспроизведено с разрешения.)

канальцев. Как и рецепторы ПТГ, они относятся к серпентиновому семейству рецепторов с семью трансмембранными доменами, сопряженными через G_s-белок с аденилатциклазой, которая увеличивает образование цАМФ в клетках-мишенях. В почках кальцитонин ингибирует реабсорбцию фосфата, усиливая тем самым его экскрецию с мочой. Кроме того, под влиянием кальцитонина несколько возрастает натрийурез и экскреция кальция. Однако почечные эффекты кальцитонина играют меньшую роль в остром падении уровня кальция в сыворотке, которое зависит преимущественно от блокады резорбции костной ткани.

Регуляция секреции кальцитонина кальцием и торможение резорбции кости под влиянием этого гормона позволяют считать, что он противодействует эффектам ПТГ, но на самом деле кальцитонин не играет значительной роли в физиологии человека и других наземных животных. Это имеет двоякие доказательства. Во-первых, удаление щитовидной железы (единственного известного источника кальцитонина у млекопитающих) практически не влияет на кальциевый или костный обмен в постнатальном периоде. Во-вторых, секреция очень больших количеств кальцитонина медуллярным (С-клеточным) раком щитовидной железы (МРЩЖ) точно так же почти не изменяет минеральный обмен. Таким образом, функция кальцитонина у человека остается неизвестной. Гораздо более очевидную гомеостатическую роль этот гормон играет у морских рыб, которые должны поддерживать постоянный уровень кальция в крови при очень высоком его содержании в морской воде.

Клинический интерес к кальцитонину определяется двумя обстоятельствами. Во-первых, он является важным маркером МРЩЖ, а во-вторых, в форме парентерального препарата или аэрозоля для орошения носа используется в лечении костной болезни Педжета, гиперкальциемии и остеопороза.

ВИТАМИН D

Названия

Витамином D называют два секостероида — витамин D_2 (эргокальциферол) и витамин D_3 (холекальциферол) (рис. 19.8). Оба они образуются при фотолизе из природных стеролов. С лечебными целями (не в виде пищевых добавок) применяется в основном витамин D_2 (табл. 19.2). Витамин D_3 образуется из дегидрохолестерина, который в большом количестве содержится в коже. Витамины D_2 и D_3 различаются строением боковой цепи; витамин D_2 содержит метильную группу у C24 и двойную связь между C22 и C23. Это несколько меняет его метаболизм по сравнению с витамином D_3, но оба они превращаются в 25-гидрокси-витамин D [25(OH)D] и 1,25-дигидрокси-витамин D [$1{,}25(OH)_2D$].

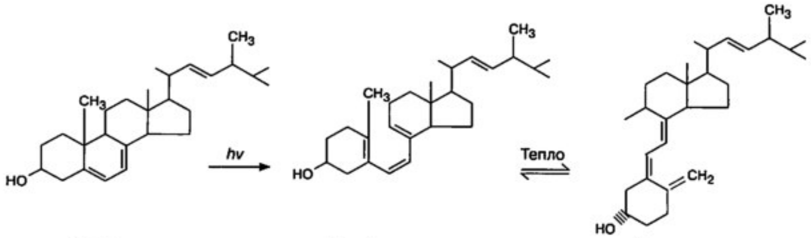
В процессе образования витаминов D_2 и D_3 от предшественников отщепляется кольцо В, а кольцо А поворачивается вокруг C5, образуя двойную связь с C6 так, что 3β-гидроксильная группа располагается под плоскостью кольца А. За этой группой сохранилось название 3β, тогда как группу, занимающую 1-е положение над плоскостью кольца А, называют 3α. Гидроксилирование боковой цепи может приводить к образованию стереоизомеров — R и S. Естественное положение гидроксильной группы у C24 — R. Оба стереоизомера могут гидроксилироваться по C25 с образованием $25{,}26(OH)_2D$.

Поскольку при достаточном ультрафиолетовом освещении витамин D синтезируется in vivo (в эпидермисе), его правильнее называть гормоном (или прогормоном), чем витамином. Биологическую активность он приобретает в ходе дальнейшего метаболизма. В печени витамин D превращается в 25(OH)D — основную форму витамина, присутствующую в крови. В почках и других тканях 25(OH)D превращается в разные метаболиты, наиболее важными из которых являются $1{,}25(OH)_2D_3$ и, вероятно, $25{,}26(OH)_2D$. Физиологическая роль многих других метаболитов остается неясной. Они могут просто выводиться из организма. Нормальные уровни основных метаболитов в крови указаны в табл. 19.3. Рекомендуемое суточное потребление витамина D составляет 400 единиц (1 единица = 0,025 мкг), хотя люди пожилого возраста могут нуждаться в больших его дозах.

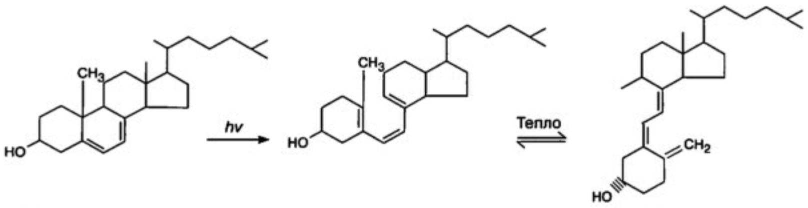
Синтез витамина D в коже

Витамин D_3 образуется в коже из 7-дегидрохолестерина, который присутствует в эпидермисе и дерме, но в наиболее высокой концентрации — в глубоких слоях эпидермисах: слое шиповатых (stratum spinosum) и цилиндрических (stratum basale) клеток. Именно здесь и образуются наибольшие количества витамина D. Отщепление кольца В от 7-дегидрохолестерина с образованием превитамина D_3 (см. рис. 19.8) требует ультрафиолетового света. После этого превитамин D_3 под влиянием тепла изомеризуется в витамин D_3, а также

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/



Эргостерол **Пре-D_2** **D_2**



7-Дегидрохолестерин **Пре-D_3** **D_3**

Рис. 19.8. Фотолиз эргостерола и 7-дегидрохолестерина с образованием соответственно витамина D_2 (эргокальциферола) и витамина D_3 (холекальциферола). Промежуточные продукты фотолиза подвергаются температурно-зависимой изомеризации, превращаясь в конечную форму витамина D. От поворота кольца A зависит положение 3β-гидроксильной группы по отношению к плоскости этого кольца

в биологически неактивные соединения — люмистерол и тахистерол. Превитамин D_3 образуется быстро, и его концентрация достигает максимума уже через несколько часов после воздействия солнечного или ультрафиолетового света. Это время (но не сама максимальная концентрация) зависит от пигментации эпидермиса, возраста кожи и интенсивности облучения. С продолжением ультрафиолетового облучения продолжается и образование неактивных соединений из пре-D_3. По мере снижения уровня пре-D_3 люмистерол превращается в него обратно. Кратковременное воздействие солнечного света приводит к длительному выделению в кровь витамина D_3, поскольку количество пре-D_3 пополняется люмистеролом. При длительном солнечном облучении концентрация витамина D_3 не достигает токсического уровня потому, что избыточные количества пре-D_3 превращаются в люмистерол и тахистерол.

Транспорт витамина D_3 из кожи в кровь изучен недостаточно. В крови этот витамин присутствует в основном в связанном со специфическим белком (BDCБ) виде. BDCБ представляет собой α-глобулин, который вырабатывается в печени и сродство которого к витамину D_3 ниже, чем к его метаболитам 25(OH)D и 24,25$(OH)_2$D. В еще меньшей степени связываются с BDCБ 7-дегидрохолестерин, пре-D_3, люмистерол и тахистерол. Поэтому витамин D_3 мог бы избирательно извлекаться из кожи этим белком. Поскольку наибольшая часть витамина D_3 образуется в самых глубоких слоях эпидермиса, дистанция, отделяющая его от кровотока, весьма мала. Однако простая диффузия этой гидрофобной молекулы в кровь маловероятна. Не исключено участие эпидермальных липопротеинов в транспорте витамина D_3.

Пищевые источники и всасывание в кишечнике

Чем дальше от экватора, тем меньше солнечного света, и поэтому возникает потребность в экзогенном витамине D. В США большинство молочных продуктов обогащают этим витамином. В растениях содержится эргостерол, но без предварительного

Таблица 19.2. Широко используемые метаболиты и аналоги витамина D

Параметр	Холекальциферол, эргокальциферол	Дигидротахистерол	Кальцифедиол	Кальцитриол
Сокращение	D_3, D_2	ДГТ	25(OH)D_3	1,25$(OH)_2$D
Физиологическая доза	2,5–10 мкг (1 мкг = 40 единиц)	25–100 мкг	1–5 мкг	0,25–0,5 мкг
Фармакологическая доза	0,625–5 мг	0,2–1 мг	20–200 мкг	1–3 мкг
Продолжительность действия	1–3 месяца	1–4 недель	2–6 недель	2–5 дней
Клиническое применение	Авитаминоз D Нарушение всасывания витамина D Гипопаратиреоз Противосудорожная терапия у госпитализированных больных	Хроническая почечная недостаточность Гипопаратиреоз	Нарушение всасывания витамина D Хроническая почечная недостаточность	Хроническая почечная недостаточность Гипопаратиреоз Гипофосфатемический рахит Острая гипокальциемия Витамин D-зависимый рахит типа I и II

Таблица 19.3. Витамин D и его метаболиты[1]

Наименование	Сокращение	Генерическое название	Концентрация в сыворотке[2]
Витамин D Витамин D_3 Витамин D_2	D D_3 D_2	Кальциферол Холекальциферол Эргокальциферол	1,6 ± 0,4 нг/мл
25-Гидроксивитамин D	25(OH)D	Кальцифедиол	26,5 ± 5,3 нг/мл
1,25-Дигидроксивитамин D	1,25$(OH)_2$D	Кальцитриол	34,1 ± 0,4 пг/мл
24,25-Дигидроксивитамин D	24,25$(OH)_2$D		1,3 ± 0,4 нг/мл
25,26-Дигидроксивитамин D	25,26$(OH)_2$D		0,5 ± 0,1 нг/мл

[1] *Lambert P.W. et al.* In: Bikle D. (editor): Assay of Calcium Regulating Hormones. Springer, 1983. Публикуется с разрешения.

[2] Различия данных разных лабораторий зависят от используемых методов, а также солнечного освещения и потребления витамина D (в популяционных исследованиях). У детей уровни 1,25 $(OH)_2$D несколько выше, чем у взрослых.

облучения ультрафиолетовым светом уровень самого витамина D_2 в них крайне мал. Относительно большие количества витамина D присутствуют в рыбьем жире, печени трески и (меньше) в яйцах. Всасывание витамина D из пищевых источников происходит в тонкой кишке с помощью солей желчных кислот. Вещества, связывающие эти соли (например, колестипол), и различные синдромы мальабсорбции снижают всасывание витамина. Большая его часть попадает в лимфу с хиломикронами, но довольно значительные количества всасываются непосредственно в воротную вену печени. Жир тормозит всасывание витамина D. В меньшей степени это сказывается на всасывании 25(OH)D и кальцитриола, которые прямо попадают в систему воротной вены. Метаболиты витамина D образуют

конъюгаты с желчными кислотами и поступают в кишечно-печеночный кругооборот. Витамин D быстро поглощается печенью, где превращается в 25(OH)D, который циркулирует в крови в связанном с BDCБ виде. В печени содержится немного витамина D; избыточные его количества запасаются в жировой ткани и мышцах.

Белки, связывающие метаболиты витамина D

Как отмечалось выше, метаболиты витамина D в крови связаны преимущественно с BDCБ (85%) и альбумином (15%). Сродство BDCБ к 25(OH)D и $24,25(OH)_2D$ примерно в 30 раз выше, чем к $1,25(OH)_2D$ и витамину D. Концентрация BDCБ в крови (5×10^{-6} моль/л) почти в 50 раз превышает концентрацию метаболитов этого витамина. Уровень BDCБ снижается при болезнях печени и нефротическом синдроме и повышается при беременности и под влиянием эстрогенов, но не зависит от дефицита или избытка самого витамина. Высокое сродство BDCБ к метаболитам витамина D и огромный резерв свободных мест связывания обеспечивают крайне низкую концентрацию свободных (т.е. активных) метаболитов — около 0,03% и 0,4% 25(OH)D и $1,25(OH)_2D$ соответственно. При заболеваниях печени общий уровень метаболитов витамина D снижается пропорционально содержанию BDCБ и альбумина, но концентрация свободных метаболитов в большинстве случаев остается нормальной. Это необходимо помнить, чтобы ошибочно не диагностировать авитаминоз D у таких больных. С другой стороны, при беременности вследствие возрастания уровня BDCБ, нарушения его взаимодействия с метаболитами или повышенной продукции $1,25(OH)_2D$ увеличивается как общая концентрация метаболитов, так и содержание их свободных форм. Разные метаболиты витамина D связываются, по-видимому, с одним и тем же местом BDCБ, и насыщение его одним метаболитом может вытеснять другой. Это важно, поскольку нормальный общий уровень $1,25(OH)_2D$, обнаруживаемый при интоксикации витамином D (гиперкальциемия и гиперкальциурия), может скрывать повышение концентрации его свободной формы вследствие вытеснения большими количествами 25(OH)D из связи с BDCБ. Остается неясным, служит ли BDCБ только резервуаром метаболитов витамина D или участвует также в доставке этих метаболитов к тканям-мишеням. В клетках присутствуют сходные с белками теплового шока протеины, которые связывают метаболиты витамина D и, по-видимому, облегчают их дальнейший метаболизм. Эти протеины отличаются от BDCБ и ядерных рецепторов кальцитриола.

Метаболизм

Превращение витамина D в 25(OH)D происходит главным образом в печени (рис. 19.9). Способностью продуцировать 25(OH)D обладают как митохондрии, так и микросомы печеночных клеток, но кинетика и ферменты реакции в этих органеллах различны. В митохондриях присутствует фермент 5β-холестан-3α,7α,12α-триол-27(26)-гидроксилаза (CYP27), представляющий собой цитохром 450-оксидазу со смешанной функцией. В микросомах многие P450-ферменты обладают 25-гидроксилазной активностью с разным сродством к D_2, D_3 и их метаболитам, гидроксилированным в 1-м положении. Как и митохондриальный фермент, микросомные ферменты гидроксилируют не только витамин D или его производные. Регуляцию образования 25(OH)D выяснить трудно. Такие вещества, как фенитоин и фенобарбитал, снижают уровень 25(OH)D в сыворотке преимущественно за счет ускорения его метаболизма. При заболеваниях печени синтез 25(OH)D, по-видимому, не страдает, а уменьшение его уровня в сыворотке обусловлено главным образом снижением синтеза BDCБ и альбумина. При авитаминозе D снижение уровня 25(OH)D в крови связано с отсутствием субстрата для 25-гидроксилаз. С другой стороны, отравление витамином D увеличивает содержание 25(OH)D в крови, так как механизм ингибирования 25-гидроксилаз по механизму обратной связи отсутствует.

Метаболизм витамина D регулируется преимущественно в почках (см. рис. 19.9). Образование $1,25(OH)_2D$ и $24,25(OH)_2D$ происходит в клетках проксимальных канальцев под действием митохондриальных оксидаз со смешанной функцией. Выделенные кДНК этих ферментов гомологичны друг и другу и кДНК митохондриальной 25-гидроксилазы (CYP27). Их гомология с другими митохондриальными гидроксилазами стероидов выражена в меньшей степени. В отличие от 24-гидроксилазы, которая широко представлена в разных тканях, 1-гидроксилаза, помимо почек, обнаруживается только в эпидермисе, плаценте, костях, макрофагах и предстательной железе (хотя небольшие ее количества присутствуют также в молочной железе, легких и головном мозге).

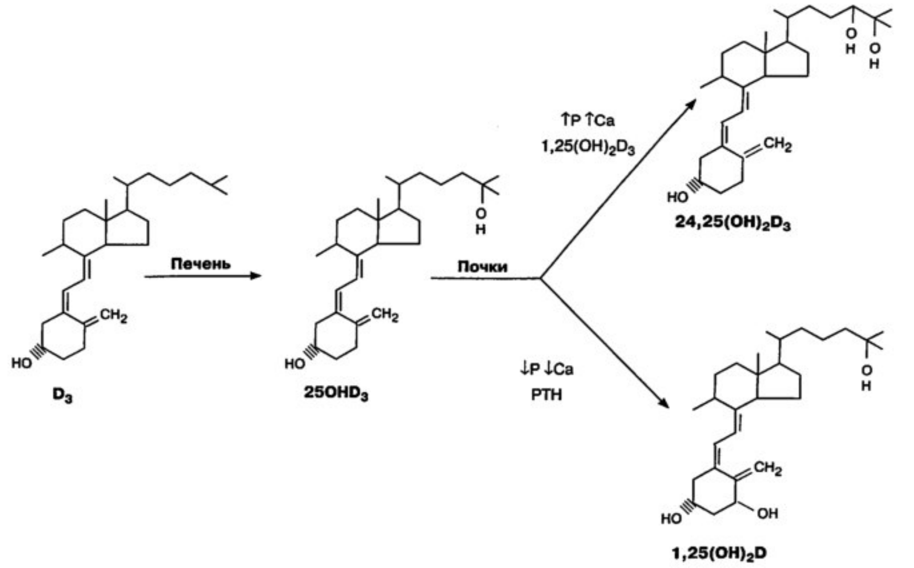


Рис. 19.9. Метаболизм витамина D. В печени этот витамин превращается в 25(OH)D, а почки превращают последний в $1,25(OH)_2D$ и $24,25(OH)_2D$. Метаболизм витамина регулируется в основном в почках, где образование $1,25(OH)_2D$ стимулируется низким уровнем фосфата и кальция в сыворотке и высоким уровнем ПТГ, а тормозится фактором роста фибробластов 23 (ФРФ23)

Тем не менее почки остаются главным источником $1,25(OH)_2D$ в крови. Продукцию этого метаболита почками стимулируют ПТГ и инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1), а ингибируют **фактор роста фибробластов 23 (ФРФ23)** и высокие уровни кальция и фосфата в сыворотке. Недавно обнаруженный ФРФ23 представляется собой цитокин, продуцируемый костной и другими тканями; его продукция регулируется уровнем фосфора в сыворотке (рис. 19.10). Ингибируя образование $1,25(OH)_2D$ в почках и блокируя реабсорбцию фосфата, ФРФ23 тем самым снижает уровень фосфора в сыворотке (см. рис. 19.10 и гл. 22).

Кальций и фосфат оказывают на продукцию $1,25(OH)_2D$ как прямое, так и косвенное влияние. Помимо прямого снижения активности 1-гидроксилазы, кальций ингибирует секрецию ПТГ, что еще больше подавляет образование $1,25(OH)_2D$. Снижение продукции гипофизарного гормона роста под влиянием фосфата приводит к уменьшению образования инсулиноподобного фактора роста-1, который, как отмечалось выше, стимулирует синтез $1,25(OH)_2D$. Кроме того, фосфат усиливает продукцию ФРФ23.

$1,25(OH)_2D$ тормозит свой собственный синтез и стимулирует образование $24,25(OH)_2D$, который является конечным продуктом метаболизма 25(OH)D и $1,25(OH)_2D$. Продукцию $1,25(OH)_2D$ регулируют и другие гормоны (пролактин и кальцитонин), но эта их роль в физиологических условиях у человека не доказана.

Внепочечная продукция $1,25(OH)_2D$ в разных клетках регулируется по-разному. Такие цитокины, как интерферон-γ (ИФНγ) и фактор некроза опухолей-α (ФНОα), стимулируют выработку $1,25(OH)_2D$ макрофагами и кератиноцитами. Кальций и сам $1,25(OH)_2D$ практически не влияют на макрофаги. Это важно для понимания причин гиперкальциемии и повышенного уровня $1,25(OH)_2D$ у больных с саркоидозом, лимфомами и другими гранулематозными заболеваниями.

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

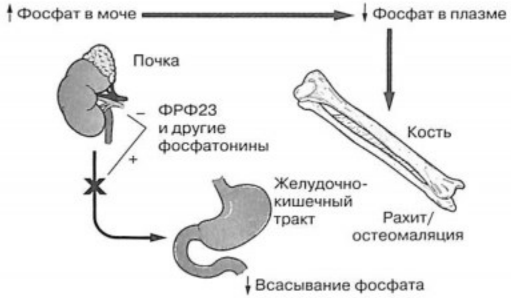


Рис. 19.10. Регуляция гомеостаза фосфата и $1,25(OH)_2D$ ФРФ23 и другими фосфатонинами. ФРФ23 препятствует реабсорбции фосфата в почках и снижает его уровень в плазме. ФРФ23 блокирует также почечный синтез $1,25(OH)_2D$, что приводит к снижению всасывания кальция и фосфата в кишечнике. Избыточная продукция или усиленное действие ФРФ23 нарушают минерализацию костного матрикса, что проявляется рахитом или остеомаляцией

Механизмы действия

Основная роль метаболитов витамина D, которую они играют совместно с ПТГ, заключается в регуляции обмена кальция и фосфора. Регулируемые процессы протекают в кишечнике, почках и костной ткани. Главными осложнениями авитаминоза D являются рахит (у детей с открытыми эпифизарными зонами роста) и остеомаляция (у взрослых); эти состояния обусловлены в основном нехваткой кальция и фосфата для минерализации костной ткани. Наиболее активным, если не единственным, метаболитом витамина D, участвующим в поддержании нормального обмена этих минералов, является $1,25(OH)_2D$.

Большинство клеточных эффектов $1,25(OH)_2D$ опосредуется ядерными рецепторами витамина D (PBD). PBD представляет собой белок с молекулярной массой 50 кДа, который обладает структурной и функциональной гомологией с членами крупного семейства ядерных рецепторов, включающего рецепторы стероидных и тиреоидных гормонов, рецепторы ретиноевой кислоты и ретиноидный X рецептор (соответственно PPK и PXP), а также рецепторы эндогенных метаболитов, в том числе рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (PPAR), печеночный X рецептор (LXR) и фарнезоидные X рецепторы (FXR) (см. гл. 2). Все они являются факторами транскрипции. Как и другие члены этого семейства, PBD, как правило, действует в форме димера с PXP. Комплексы PBD/PXP связываются с определенными участками регуляторных последовательностей генов-мишеней $1,25(OH)_2D$ (рис. 19.11). Регуляторные последовательности называются витамин D-чувствительными элементами (ВDЧЭ). Эти элементы обычно состоят из двух последовательностей по 6 почти одинаковых нуклеотидов (каждый из них называется полусайтом), разделенных тремя или шестью разными нуклеотидами (прямые повторы, разделенные тремя или шестью нуклеотидами — DR3 или DR6). Чувствительные элементы для ядерных рецепторов других гормонов отличаются от ВDЧЭ пространственной ориентацией своих полусайтов. После присоединения к ВDЧЭ комплекс PBD/PXP «привлекает» ряд других белков, называемых

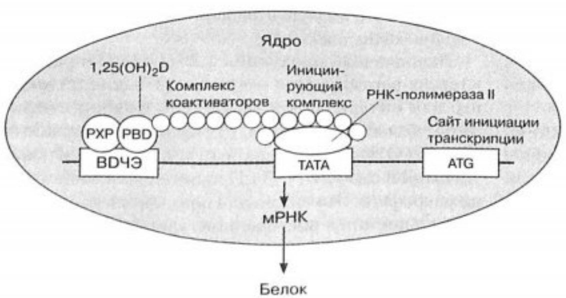


Рис. 19.11. Транскрипция генов, инициируемая $1,25(OH)_2D$. $1,25(OH)_2D$ проникает в клетки-мишени и связывается со своим рецептором — PBD. Затем PBD образует гетеродимер с ретиноидным X рецептором (PXP). Гетеродимер обладает повышенным сродством к витамин D-чувствительному элементу (ВDЧЭ) — специфической последовательности нуклеотидов в промоторной области генов-мишеней витамина D. Связывание димера PBD/PXP с ВDЧЭ «привлекает» к этому димеру комплекс белков (коактиваторов), сопрягающих ВDЧЭ с РНК-полимеразой II и другими белками ТАТА-бокса, инициирующими транскрипцию. Транскрипция генов начинается с образования соответствующих мРНК, которые выходят из ядра в цитоплазму, где транслируются в белки

коактиваторами, которые, как полагают, заполняют пространство между ВDЧЭ и инициирующими транскрипцию белками ТАТА-бокса. Многие из коактиваторов обладают ацетилтрансферазной активностью. Ацетилирование гистонов приводит к разрыхлению хроматина, окружающего гены, и активации последних. Изменение экспрессии генов объясняет не все эффекты $1,25(OH)_2D$. Делаются попытки обнаружить мембранные рецепторы $1,25(OH)_2D$, которые могли бы опосредовать быстрое действие $1,25(OH)_2D$ на приток кальция и активность протеинкиназы С, наблюдаемое во многих тканях.

А. Всасывание кальция в кишечнике

Транспорт кальция в кишечнике включает три отдельных этапа: 1) проникновение в эпителиальную клетку из просвета кишки через щеточную каемку по электрохимическому градиенту; 2) пассивное перемещение по цитоплазме (вероятно, в составе митохондрий и плотных телец); 3) выделение из клетки через базолатеральную мембрану против электрохимического градиента. $1,25(OH)_2D$ контролирует все три этапа всасывания кальция. В щеточной каемке он изменяет связывание кальмодулина с миозином-1 (особой формой миозина, присутствующей только в микроворсинках кишечного эпителия, где этот белок связан с актином и плазматической мембраной). Комплекс кальмодулина с миозином-1 извлекает кальций из щеточной каемки, куда он поступает из просвета кишки. Усиленное поступление кальция через клеточную мембрану под действием кальцитриола может объясняться также изменением фосфолипидного состава щеточной каемки. Ни один из этих эффектов не требует синтеза новых белков. Однако недавно показано, что $1,25(OH)_2D$ индуцирует в щеточной каемке синтез транспортного белка — CaT1, который принадлежит к подсемейству катионных каналов V и кодируется геном *TRPV6*. Образование таких каналов может быть основным механизмом перемещения кальция из просвета кишки в эпителиальные клетки. Транспорт кальция в цитоплазме клетки требует присутствия белка кальбиндина, синтез которого индуцируется витамином D. У разных видов и в разных тканях молекулярная масса кальбиндина составляет либо 28, либо 9 кДа. Этот белок обладает высоким сродством к кальцию. При блокаде синтеза кальбиндина содержание кальция в цитозоле и митохондриях увеличивается, а его транспорт в цитоплазме замедляется. Через базолатеральную мембрану кальций покидает клетку с помощью Ca^{2+}-АТФазы, причем $1,25(OH)_2D$ стимулирует синтез этого фермента. У мышей с нокаутом гена PBD транспорт кальция в кишечнике резко нарушен, что указывает на роль этих рецепторов (влияющих на экспрессию генов) в регуляции всасывания кальция. Роль PBD в других тканях-мишенях $1,25(OH)_2D$ менее ясна.

Б. Действие витамина D в костной ткани

Важнейшая роль $1,25(OH)_2D$ в регуляции формирования и резорбции костной ткани иллюстрируется развитием рахита у детей с нарушенной продукцией этого метаболита [витамин D-зависимый рахит (ВDЗР) типа 1, или псевдовитамин D-зависимый рахит] или с отсутствием функциональных PBD [ВDЗР типа 2, или наследственный $1,25(OH)_2D$-резистентный рахит]. Гистологическая и рентгенологическая картина костей при этих состояниях неотличима от таковой при тяжелом авитаминозе D. В основе ВDЗР типа 1 лежат инактивирующие мутации гена 1-гидроксилазы, и это заболевание успешно лечится кальцитриолом (но не витамином D). С другой стороны, больные ВDЗР типа 2 резистентны не только к витамину D, но и к кальцитриолу. Однако эти природные эксперименты не исключают возможной роли и других производных витамина D (помимо $1,25(OH)_2D$) в регуляции костного метаболизма.

Недостаточность витамина D характеризуется отчетливым нарушением минерализации костей и снижением уровня всех метаболитов витамина в сыворотке. Однако особенно снижается содержание $25(OH)D$ и $24,25(OH)_2D$, тогда как концентрация $1,25(OH)_2D$ может оставаться близкой к нижней границе нормы. Это позволяет предполагать, что $1,25(OH)_2D$ является не единственным производным витамина D, регулирующим костный метаболизм. Действительно, влияние $24,25(OH)_2D$ на хрящевую ткань не всегда воспроизводится $1,25(OH)_2D$. Опыты на мышах с нокаутом гена 24-гидроксилазы подтверждают эти данные. Больше того, некоторые скелетные аномалии у таких животных могут быть следствием очень высокого уровня $1,25(OH)_2D$. Эти наблюдения имеют практическое значение: авитаминоз D лучше всего компенсировать самим витамином D или $25(OH)D$, чем кальцитриолом, поскольку витамина D служит предшественником не только $1,25(OH)_2D$, но и $24,25(OH)_2D$.

Механизм влияния $1,25(OH)_2D$ на костный метаболизм остается неясным. Необходимость достаточного количества кальция и фосфата для минерализации скелета не вызывает сомнений. Инфузии кальция и фосфата излечивают рахит у детей с дефектными PBD (ВДЗР типа 2). Подобно этому, у мышей с нокаутом гена PBD развитие рахита можно предотвратить рационом с высоким содержанием кальция и фосфата. Хотя на остеобластах (клетках, ответственных за формирование новой костной массы) присутствуют PBD, а $1,25(OH)_2D$ стимулирует транскрипцию ряда белков этими клетками, все же не ясно, насколько важны непосредственные эффекты $1,25(OH)_2D$ в костной ткани.

В органной культуре кости $1,25(OH)_2D$ усиливает ее резорбцию, что сопровождается увеличением количества и активности остеокластов и снижением синтеза коллагена. В настоящее время известно, что повышение количества и активности остеокластов опосредовано продукцией особого белка остеобластами. Данный белок, получивший название **лиганда рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL)**, связывается со своим рецептором на остеокластах и их предшественниках, стимулируя дифференцировку и активность этих клеток (см. ниже). $1,25(OH)_2D$, как и ПТГ и некоторые цитокины, усиливают экспрессию RANKL. При авитаминозе D резорбция кости не снижается, что объясняется, вероятно, повышенным уровнем ПТГ, который компенсирует дефицит влияния $1,25(OH)_2D$ на экспрессию RANKL. Этот механизм может определять частичную резистентность скелета к ПТГ у больных с авитаминозом D.

$1,25(OH)_2D$ стимулирует также дифференцировку остеобластов, но его эффект зависит от стадии дифференцировки этих клеток. В незрелых остеобластоподобных клетках $1,25(OH)_2D$ усиливает продукцию коллагена и увеличивает активность щелочной фосфатазы. В более зрелых клетках эти функции подавляются. С другой стороны, продукция остеокальцина возрастает при добавлении $1,25(OH)_2D$ только к зрелым остеобластам. Различия в действии $1,25(OH)_2D$ на остеобласты в зависимости от стадии их дифференцировки помогают понять причину нарушений костной минерализации (остеомаляцию) при избытке этого метаболита: избыток $1,25(OH)_2D$ может блокировать дифференцировку остеобластов.

В. Действие витамина D в почках

В почках экспрессируются PBD, и $1,25(OH)_2D$ стимулирует синтез кальбиндина и активность Ca^{2+}-АТФазы в дистальных канальцах, а также продукцию $24,25(OH)_2D$ в проксимальных канальцах. Однако роль $1,25(OH)_2D$ в регуляции транспорта кальция и фосфата через эпителиальную мембрану канальцев не совсем ясна. В острой стимуляции реабсорбции кальция и фосфата большее значение может иметь $25(OH)D$. При введении $1,25(OH)_2D$ in vivo его эффект в почках может опосредоваться другими более важными регуляторами реабсорбции кальция и фосфата, особенно ПТГ.

Г. Действие витамина D в других тканях

PBD обнаружены не только в классических тканях-мишенях витамина D (кишечнике, кости и почках), но во множестве других тканей. К ним относятся элементы кроветворной и иммунной системы, сердечная, скелетные и гладкие мышцы, головной мозг, печень, молочная железа, эндотелий, кожа (кератиноциты, меланоциты и фибробласты), эндокринные железы (гипофиз, околощитовидные, панкреатические β-клетки, кора и мозговое вещество надпочечников, щитовидная, яичники и яички). Злокачественные опухоли этих тканей часто также содержат PBD и реагируют на антипролиферативное действие $1,25(OH)_2D$.

$1,25(OH)_2D$ влияет на синтез и секрецию инсулина, пролактина и ПТГ, продукцию интерлейкина-2 (ИЛ-2) лимфоцитами и ФНО моноцитами, модулирует сократимость миокарда и тонус сосудов, а также регенеративные процессы в печени. Этот метаболит витамина D снижает скорость пролиферации многих клеток (включая нормальные кератиноциты, фибробласты, лимфоциты и тимоциты, равно как опухолевые клетки молочной железы, костей, кишечника, лимфоидной и миелоидной ткани) и стимулирует их дифференцировку. Таким образом, создается возможность использования кальцитриола и его аналогов для модуляции множества физиологических процессов и лечения многих заболеваний. Уже сейчас аналоги кальцитриола начали применять при псориазе, уремическом гиперпаратиреозе и остеопорозе. Продолжаются испытания аналогов витамина D при различных видах рака.

РЕГУЛЯЦИЯ МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА ВИТАМИНОМ D И ПТГ

Рассмотрим ситуацию с человеком, который вместо 1200 мг кальция в сутки (верхняя граница нормы) начал потреблять 300 мг (нижняя граница нормы), что эквивалентно исключению из диеты трех стаканов молока. Всасывание кальция резко упадет, в результате чего снизится уровень кальция в сыворотке. В ответ на эту временную гипокальциемию возрастет секреция ПТГ, который стимулирует высвобождение кальция и фосфата из костной ткани и снижает экскрецию кальция с мочой. Фосфатурический эффект ПТГ обеспечивает элиминацию избытка фосфата, поступающего в кровь вместе с кальцием. Кроме того, повышение уровня ПТГ, наряду со снижением содержания кальция и фосфора в сыворотке, активирует синтез $1,25(OH)_2D$ в почках. Этот метаболит витамина D, в свою очередь, увеличивает реабсорбцию кальция в почечных канальцах и еще больше усиливает резорбцию костей. Таким образом, восстановление баланса кальция достигается ценой повышения уровней ПТГ и $1,25(OH)_2D$.

МЕДУЛЛЯРНЫЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

На долю МРЩЖ приходится 5–10% всех злокачественных новообразований щитовидной железы. Примерно в 75% случаев МРЩЖ является спорадическим, а в остальных — семейным, ассоциированным с одним из трех наследственных синдромов: семейным изолированным МРЩЖ, множественной эндокринной неоплазией IIA [МЭН IIA (МРЩЖ, феохромоцитома и первичный гиперпаратиреоз)] или МЭН IIБ [МРЩЖ, феохромоцитома, множественные невромы слизистых и (редко) первичный гиперпаратиреоз] (табл. 19.4). Синдромы МЭН подробнее рассматриваются в гл. 23.

В основе МРЩЖ лежат мутации протоонкогена *RET*, расположенного на хромосоме 10q11.2. Ген *RET* кодирует мембранный рецептор с тирозинкиназной активностью, лиганды которого принадлежат к семейству нейротропного фактора, продуцируемого глиальными клетками (GDNF). Этот рецептор экспрессируется в процессе развития на мигрирующих клетках нервного гребешка, дающих начало нейроэндокринным клеткам (С-клеткам и клеткам мозгового вещества надпочечников), а также клеткам парасимпатических и симпатических ганглиев периферической нервной системы. Различные мутации гена *RET* обусловливают пять разных синдромов. В основе МЭН IIA и семейного МРЩЖ лежат некоторые активирующие мутации этого гена. Другие активирующие мутации приводят к МЭН IIБ. Более чем в половине случаев спорадического МРЩЖ имеет место клональная соматическая мутация (т. е. обнаруживаемая только в опухолевых клетках), идентичная одной из мутаций, обусловливающих семейные формы МРЩЖ. Перестройка гена *RET* с образованием химерного гена часто наблюдается и в клетках папиллярного рака щитовидной железы. Эксперименты на трансгенных мышах показывают, что перестройка гена *RET* достаточна для развития папиллярного рака щитовидной железы. Наконец, инактивирующие мутации гена *RET* вызывают болезнь Гиршспрунга — врожденное отсутствие парасимпатических ганглиев брюшной полости, сопровождающееся нарушением моторики кишечника, что приводит к гигантизму толстой кишки (мегаколон).

Таблица 19.4. Клинические проявления синдромов множественной эндокринной неоплазии

МЭН I
Гиперплазия околощитовидных желез (очень часто)
Опухоли поджелудочной железы (доброкачественные или злокачественные)
Гистринома
Инсулинома
Глюкагонома, ВИПома (обе редко)
Опухоли гипофиза
Секретирующие гормон роста
Секретирующие пролактин
Секретирующие АКТГ
Прочие опухоли: липомы, карциноид, аденомы надпочечников и щитовидной железы
МЭН IIA
Медуллярный рак щитовидной железы
Феохромоцитома (доброкачественная или злокачественная)
Гиперплазия околощитовидных желез
МЭН IIБ
Медуллярный рак щитовидной железы
Феохромоцитома
Невромы мышц, ганглионевромы
Марфаноподобная внешность
Гиперпаратиреоз (очень редко)

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

МРЩЖ обычно локализуется в центре или верхней части долей щитовидной железы. В спорадических случаях он, как правило, развивается лишь в одной из долей, но при семейных формах часто оказывается мультицентрическим и двусторонним. Гистологически МРЩЖ раньше отличали от других раков щитовидной железы по наличию амилоида (эозинофильного вещества, окрашивающегося Конго красным). Затем выяснилось, что амилоид состоит из плотных фибриллярных отложений белка, образующих складчатый слой (β-структура). При МРЩЖ таким белком является прокальцитонин или сам кальцитонин. Поэтому морфологический диагноз МРЩЖ устанавливают по иммуногистохимической окраске на кальцитонин.

МРЩЖ протекает по-разному. Спорадические опухоли бывают как очень агрессивными, так и крайне малоактивными; 5-летняя выживаемость больных составляет 50%. Что касается семейных форм, то их течение зависит от синдромов. Наиболее агрессивно МРЩЖ протекает при синдроме МЭН IIБ; в течение 2 лет выживает не более 50% больных. При МЭН IIА течение МРЩЖ напоминает таковое спорадических форм опухоли. Наименее агрессивно протекает изолированный семейный МРЩЖ. Опухоль может распространяться на регионарные лимфоузлы или давать гематогенные метастазы в легкие и другие органы. Метастазирующая опухоль иногда сопровождается хронической диареей, патогенез которой неясен. Помимо кальцитонина, эти опухоли секретируют различные другие биологически активные вещества, включая простагландины, серотонин, гистамин и пептидные гормоны (АКТГ, соматостатин, кортикотропин-рилизинг гормон). В некоторых случаях диарею устраняет длительно действующий аналог соматостатина (октреотид), который блокирует секрецию перечисленных веществ.

Кальцитонин — маркер МРЩЖ. Большую надежность этот маркер приобретает в условиях стимуляции его секреции. Обычно для этого используют пентагастрин (0,5 мкг/кг внутривенно за 5 секунд) или быструю инфузию глюконата кальция (2 мг/кг за 1 минуту). Пробы крови берут до и через 1, 2 и 5 минут после стимуляции. Для повышения чувствительности проводят комбинированный тест: после инфузии кальция сразу же вводят пентагастрин. На ранних стадиях развития опухоли базальный уровень кальцитонина часто остается нормальным, но при диссеминированном МРЩЖ исходная концентрация кальцитонина во много раз превышает норму. Несмотря на это, содержание кальция в сыворотке не меняется. Опухоль обычно секретирует формы кальцитонина с большей молекулярной массой и меньшей биологической активностью, но нередко возрастает уровень и мономерного кальцитонина. В большинстве случаев вместо стимуляционных проб проводят анализ онкогена *RET*, но базальный уровень кальцитонина сохраняет свое значение в качестве показателя активности опухоли.

Всех членов семьи больного-носителя мутаций гена *RET* необходимо обследовать на предмет МРЩЖ и его ассоциации с синдромами МЭН IIА и МЭН IIБ (гл. 23). При выявлении мутации этого гена обычно рекомендуют тотальную тиреоидэктомию еще до развития рака или повышения уровня кальцитонина. Детей в семьях с известной мутацией *RET* рекомендуется исследовать на носительство мутации сразу после рождения. При обнаружении мутации проводят тотальную тиреоидэктомию с иссечением лимфоузлов, а в отсутствие мутации дальнейших исследований не требуется. Однако сроки профилактической тиреоидэктомии в случаях бессимптомного носительства мутаций *RET* зависят от точного генотипа (т.е. мутантного кодона этого гена) и клинических обстоятельств. В случаях высокого риска специалисты рекомендуют проводить операцию до 6–12-месячного возраста, при среднем риске — до 5-летнего возраста, а при низком риске тиреоидэктомию можно отложить до 10-летнего возраста. Поскольку в основе более 95% случаев наследственного МРЩЖ и до 25% случаев спорадической опухоли лежит ограниченное число мутаций гена *RET*, исследования можно проводить с помощью стандартных наборов.

Исследование членов семьи необходимо даже при кажущемся спорадическим МРЩЖ, так как почти в 25% новых случаев пробанд принадлежит к семьям с носительством того или иного наследственного синдрома. Как и при известном семейном МРЩЖ, у ближайших родственников проводят провокационные пробы на секрецию кальцитонина или анализируют ДНК в клетках опухоли и других клетках на предмет мутаций гена *RET*. Выявление мутации только в опухолевой ткани позволяет считать ее соматической, а опухоль — спорадической. Наличие одинаковой мутации и в опухоли, и в геномной ДНК свидетельствует о семейной форме заболевания и требует тщательного исследования всех членов семьи.

ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЯ

Клинические проявления

Гиперкальциемия проявляется многими симптомами и признаками. К ним относятся нарушения ЦНС (сонливость, депрессия, психозы, атаксия, ступор и кома), нервномышечные симптомы (мышечная слабость, проксимальная миопатия, напряжение мышц), сердечно-сосудистые [артериальная гипертония, брадикардия (и в конце концов асистолия), укорочение интервала QT], почечные (мочекаменная болезнь, снижение скорости клубочковой фильтрации, полиурия, гиперхлоремический ацидоз, нефрокальциноз), желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, запоры, анорексия), глазные симптомы (лентовидная кератопатия), а также системный метастатический кальциноз. Самой частой причиной гиперкальциемии является первичный гиперпаратиреоз. Для запоминания признаков и симптомов гиперкальциемии при этом заболевании можно воспользоваться мнемоническим приемом четырех «К»: камни–кость–кишка–кома (рис. 19.12).

Механизмы

Хотя гиперкальциемия может сопровождать многие заболевания (табл. 19.5), в основе ее развития лежат всего три механизма: 1) увеличение резорбции костной ткани; 2) повышение всасывания кальция в кишечнике; 3) снижение экскреции кальция с мочой. Однако практически все заболевания, сопровождающиеся гиперкальциемией, характеризуются ускорением резорбции костей. Единственное гиперкальциемическое состояние, при котором костная резорбция не повышена, — это синдром Бернетта (молочно-щелочной синдром).

Основной механизм противодействия гиперкальциемии — подавление секреции ПТГ. Это снижает резорбцию костной ткани и продукцию $1,25(OH)_2D$, приводя тем самым к уменьшению всасывания кальция в кишечнике и увеличению его экскреции с мочой. Ключевая роль в адаптивной реакции на гиперкальциемию принадлежит почкам, которые являются единственным органом выведения кальция из организма. Сочетание повышенной фильтрационной нагрузки со сниженной секрецией ПТГ резко повышает почечную экскрецию кальция. Однако одна только экскреция кальция с мочой — ненадежный механизм сохранения его баланса. При гиперкальциемии нарушается клубочковая фильтрация и снижается способность концентрировать мочу. Помраченное сознание притупляет чувство жажды, а тошнота и рвота усугубляют обезвоживание и азотемию. В условиях почечной недостаточности экскреция кальция снижается, и таким

Рис. 19.12. Признаки и симптомы первичного гиперпаратиреоза



Таблица 19.5. Причины гиперкальциемии

Первичный гиперпаратиреоз
Спорадический
При МЭН I или МЭН IIA
Семейный
После трансплантации почки
Варианты гиперпаратиреоза
Семейная доброкачественная гипокальциурическая гиперкальциемия
Литиевая терапия
Третичный гиперпаратиреоз при хронической почечной недостаточности
Злокачественные опухоли
Гуморальная паранеопластическая гиперкальциемия
Вызванная ПТГПП (солидные опухоли, Т-клеточные лимфомы взрослых)
Вызванная $1,25(OH)_2D$ (лимфомы)
Вызванная эктопической секрецией ПТГ (редко)
Локальная остеолитическая гиперкальциемия (множественная миелома, лейкоз, лимфома)
Саркоидоз и другие гранулематозные заболевания
Эндокринопатии
Тиреотоксикоз
Надпочечниковая недостаточность
Феохромоцитома
ВИПома
Лекарственная
Интоксикация витамином A
Интоксикация витамином D
Тиазидные диуретики
Литий
Молочно-щелочной синдром
Эстрогены, андрогены, тамоксифен (при раке молочной железы)
Иммобилизация
Острая почечная недостаточность
Идиопатическая гиперкальциемия новорожденных (синдром Вильямса)
Постреанимационная гиперкальциемия
Нарушения состава белков сыворотки

образом формируется порочный круг (рис. 19.13) с нарастанием гиперкальциемии. Единственная альтернатива экскреции кальция с мочой — отложение фосфата кальция и других его солей в костях и мягких тканях. Действительно, при массивной кальциевой нагрузке (например, при синдроме длительного раздавливания или компартмент-синдроме),



Рис. 19.13. Порочный круг при гиперкальциемии. Однажды развившись, гиперкальциемия поддерживает и усугубляет саму себя. (*Felig P., Baxter J.D., Frohman L.A.* [editors]: Endocrinology and Metabolism, 3[rd] ed. McGraw-Hill, 1995. Воспроизведено с разрешения.)

а также в случаях резкого нарушения функции почек и увеличения концентрации фосфата наблюдается кальциноз мягких тканей.

Дифференциальная диагностика

В практических целях следует отличать главным образом первичный гиперпаратиреоз от других причин гиперкальциемии (см. табл. 19.5). Поэтому первым этапом дифференциальной диагностики должно быть определение уровня ПТГ с помощью антител к интактной молекуле гормона (рис. 19.14). При обнаружении повышенного его уровня дальнейших исследований не требуется (за исключением некоторых вариантов гиперпаратиреоза, рассматриваемых ниже). Если же уровень ПТГ снижен, то необходимо искать другие причины гиперкальциемии.

ЗАБОЛЕВАНИЯ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЕЙ

1. Первичный гиперпаратиреоз

Первичный гиперпаратиреоз обусловлен избыточной секрецией ПТГ и, как правило, сопровождается выраженной гиперкальциемией. С расширением методических возможностей выяснилось, что первичный гиперпаратиреоз часто протекает бессимптомно. Его распространенность составляет примерно 42:100 000, а среди женщин старше 60 лет — достигает 4:1000. У женщин первичный гиперпаратиреоз встречается в 2–3 раза чаще, чем у мужчин.

Этиология и патогенез

Примерно в 80% случаев причиной первичного гиперпаратиреоза является аденома одной из околощитовидных желез и в 15% — первичная гиперплазия этих желез. На долю рака приходится не более

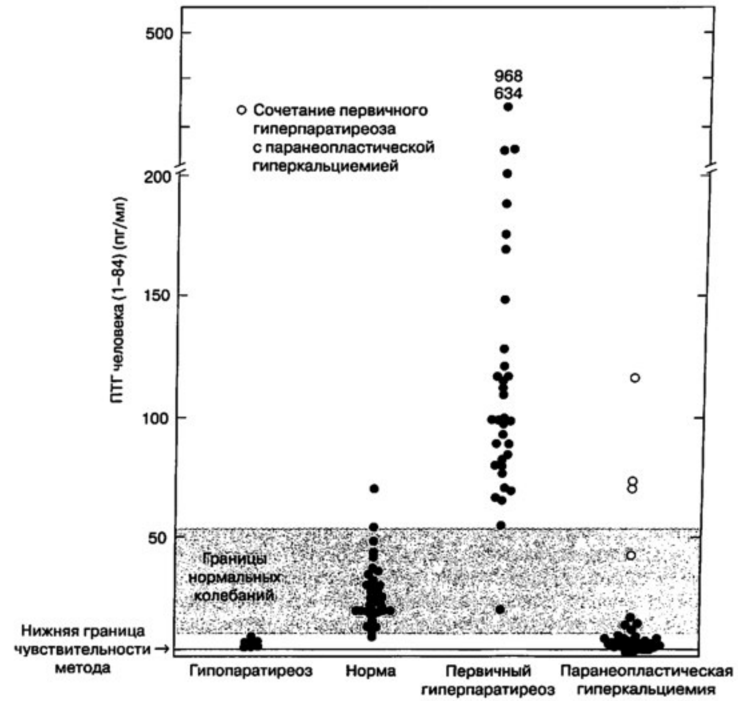


Рис. 19.14. Клиническое значение результатов иммунорадиометрического определения уровня интактного ПТГ. (*Endres D.B. et al.*: Measurement of parathyroid hormone. Endocrinol Metab Clin North Am. 1989; 18: 611. Воспроизведено с разрешения.)

1–2% случаев. Рак околощитовидных желез часто диагностируется еще до операции, проявляясь тяжелой гиперкальциемией или пальпируемым образованием на шее.

Спорадические аденомы имеют клональное происхождение, т.е. в их основе лежит онкогенная мутация одной клетки-предшественницы. Примерно в 25% спорадических аденом обнаруживается делеция участка хромосомы 11q12–13, где предположительно локализован ген-супрессор опухолевого роста *MENIN*. Отсутствие продукта этого гена (белка менина) при синдроме МЭН I приводит к развитию опухолей не только околощитовидных желез, но и гипофиза и поджелудочной железы. Еще в 40% аденом околощитовидных желез находят отсутствие аллеля на хромосоме 1p (1p32pter).

Другой важный локус хромосомы 11, ответственный примерно за 4% спорадических аденом околощитовидных желез, включает ген циклина D1. В таких опухолях выявлена хромосомная перестройка. Разрыв с последующей инверсией участка хромосомы 11 приводит к экспрессии циклина D1. Циклин D1 регулирует клеточный цикл, и его синтез контролируется промотором гена ПТГ, который, как и следует ожидать, особенно активен в клетках околощитовидных желез. В норме большие количества циклина D1 синтезируются в G_1-фазу клеточного цикла и способствуют вхождению клеток в митоз. Таким образом, специфическое для околощитовидных желез нарушение регуляции клеточного цикла приводит к усиленной пролиферации клеток и в конце концов — к избыточной продукции ПТГ.

При трех наследственных синдромах — МЭН I, МЭН IIA и изолированном семейном гиперпаратиреозе типа 1 — первичный гиперпаратиреоз

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

в 12–15% случаев обусловлен гиперплазией околощитовидных желез. То же часто наблюдается при семейном гиперпаратиреозе типа 2. Все эти состояния наследуются как аутосомно-доминантный признак.

Гиперплазию околощитовидных желез традиционно рассматривали как поликлональную экспансию клеточной массы, подобную той, какая происходит в других эндокринных тканях при избытке тропных гормонов (например, при двусторонней гиперплазии надпочечников в условиях избытка АКТГ). Однако молекулярный анализ показывает, что механизм гиперплазии околощитовидных желез сходен с таковым при их аденомах. Примером может служить синдром МЭН I, который обусловлен наследственным отсутствием одного из аллелей гена *MENIN*, кодирующего белок-супрессор опухолевого роста. Соматические мутации оставшегося гена приводят к потере функции и второго аллеля. В результате в тканях, где этот ген экспрессируется, развиваются опухоли. Таким образом, в основе гиперплазии околощитовидных желез должны лежать мультицентрические соматические мутации. При МЭН IIA гиперплазия этих желез обусловлена, вероятно, активирующими мутациями гена *RET*. Все это не оставляет сомнений в моноклональном характере гиперплазии каждой из околощитовидных желез.

С мутациями гена *MENIN* в зародышевой линии клеток связан и ряд случаев семейного изолированного гиперпаратиреоза типа 1. Это позволяет рассматривать данное заболевание как один из аллельных вариантов синдрома МЭН I. Отличие заключается в отсутствии опухолей других эндокринных желез.

В других случаях имеет место семейный гиперпаратиреоз типа 2, обусловленный мутациями другого гена (см. ниже). Однако в ряде семей с изолированным гиперпаратиреозом выявить мутаций пока не удалось.

В отличие от синдромов МЭН I и МЭН IIA, опухоли околощитовидных желез при семейном гиперпаратиреозе типа 2 (HPT-JT) бывают как доброкачественными, так и злокачественными. Семейный гиперпаратиреоз типа 2 представляет собой аутосомно-доминантное заболевание, проявляющееся первичным гиперпаратиреозом (90% случаев), опухолями челюсти (оссифицирующие фибромы нижней или верхней челюсти) (30%), кистами почек (10%) и реже — гамартомами почек и нефробластомой (опухолью Вильмса). В 2002 г. в семьях с семейным гиперпаратиреозом типа 2 были обнаружены мутации гена *HPT2*, локализованного на хромосоме 1q24–q32 и кодирующего белок парафибромин. Мутации этого гена приводят к синтезу неактивного белка. Таким образом, парафибромин, подобно менину, в норме функционирует как супрессор опухолевого роста. Его функция в клетке изучена недостаточно.

Рак околощитовидных желез, обнаруживаемый примерно в 15% случаев семейного гиперпаратиреоза типа 2, подтверждает, что снижение функции парафибромина играет роль в развитии злокачественной опухоли. Соматические мутации гена *HPT2* выявляются также почти у 70% больных со спорадическим раком околощитовидных желез. Удивительно, однако, что примерно в 30% случаев изолированного рака этих желез носительство зародышевых мутаций гена *HPT2* не сопровождается другими проявлениями семейного гиперпаратиреоза типа 2. В настоящее время считается, что большинство случаев спорадического рака околощитовидных желез обусловлено соматическими мутациями кодирующего участка гена *HPT2*. Остальные случаи могут объясняться мутациями некодирующих регуляторных участков этого гена. Недавно при исследовании более 50 случаев рака околощитовидных желез было показано, что отсутствие иммунореактивного парафибромина — специфический и чувствительный показатель злокачественной природы опухоли. Его чувствительность составляет 96% (доверительный интервал 85–99%), а специфичность — 99% (доверительный интервал 92–100%).

Клинические проявления

А. Симптомы и признаки

За последние 20 лет клинические проявления первичного гиперпаратиреоза претерпели значительные изменения. Поскольку, благодаря широкому определению уровня кальция в сыворотке, это заболевание выявляется на ранних стадиях, частота его классических признаков и симптомы (мочекаменная болезнь, снижение функции почек, нефрокальциноз, фиброзно-кистозный остит) существенно снизилась. Действительно, в настоящее время примерно у 85% больных какие-либо нарушения костей и почек практически отсутствуют. Одновременно, однако, выяснились некоторые менее грубые проявления первичного гиперпаратиреоза, что заставляет пересмотреть отношение к хирургическому лечению этого заболевания (см. ниже).

1. Поражение костной ткани. Классическим проявлением поражений костной ткани при гиперпаратиреозе является фиброзно-кистозный остит. В настоящее время он встречается менее чем у 10% больных. Для фиброзно-кистозного остита характерны боли в костях и (иногда) патологические переломы. При лабораторном исследовании обычно находят повышенный уровень щелочной фосфатазы, отражающий ускоренный метаболизм косной ткани. Гистологически обнаруживается увеличение количества остеокластов, фиброз костного мозга и кистозные изменения, в которых может присутствовать фиброзная ткань (бурые опухоли). Самым чувствительным и специфическим рентгенологическим признаком фиброзно-кистозного остита является поднадкостничная резорбция компактного вещества костей, лучше всего видимая на снимках фаланг (рис. 19.15, *А*). Аналогичный процесс в костях черепа придает им пестрый вид (рис. 19.15, *Б*). Кисты, или бурые опухоли, выглядят на снимках остеолитическими очагами. На снимках зубов можно обнаружить резорбцию компактного вещества альвеолярных лунок, но это характерно и для парадонтоза.

Еще одним тяжелым осложнением гиперпаратиреоза является остеопороз. В отличие от других состояний, сопровождающихся остеопорозом, при гиперпаратиреозе преимущественно уменьшается масса компактного вещества кости (рис. 19.16). Масса и механическая прочность губчатого вещества кости при легком первичном гиперпаратиреозе часто сохраняются. Остеопороз обычно не прогрессирует, что связано, вероятно, с анаболическим влиянием небольшого избытка ПТГ на костную ткань. Остеопороз, как правило, считается показанием к хирургическому лечению первичного гиперпаратиреоза, но последствия оперции оценить трудно (см. ниже).

2. Поражение почек. Мочекаменную болезнь, ранее встречавшуюся при первичном гиперпаратиреозе очень часто, в настоящее время выявляют не более чем у 15% больных. Камни обычно состоят из оксалата кальция. Следует подчеркнуть, что первичный гиперпаратиреоз обнаруживается лишь у 7% больных с мочекаменной болезнью. В этих случаях она плохо поддается медикаментозной терапии и считается показанием к паратиреоэктомии. Клинически явный нефрокальциноз наблюдается редко, но во многих случаях функция почек постепенно ухудшается. Паратиреоэктомия приводит к стабилизации их функции. Из-за риска прогрессирования почечной недостаточности она также считается показанием к хирургическому лечению первичного гиперпаратиреоза. Концентрирующую

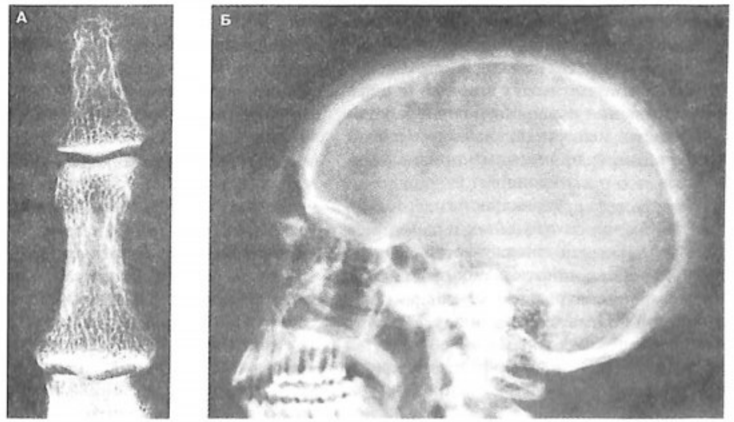


Рис. 19.15. ***А:*** На рентгенограмме указательного пальца больного с тяжелым первичным гиперпаратиреозом видна классическая поднадкостничная резорбция. Обратите внимание на поверхность дистальной фаланги, где компактное вещество кости сохранилось только в виде тонкой полоски. ***Б:*** Рентгенограмма черепа больного с тяжелым вторичным гиперпаратиреозом на терминальной стадии заболевания почек. Обширные деминерализованные участки перемежаются с областями повышенной костной плотности, что придает черепу пестрый вид. (Оба снимка любезно предоставлены доктором Harry Genant.)



Рис. 19.16. Плотность различных костей при первичном гиперпаратиреозе (в процентах от нормальной для данного возраста). (*Silverberg S.J., Shane E., Jacobs T.P. et al.:* Nephrolithiasis and bone involvement in primary hyperthyroidism. Am J Med. 1990; 89: 327. Воспроизведено с разрешения.)

способность почек нарушает и хроническая гиперкальциемия, в результате чего развивается полидипсия и полиурия.

3. Неспецифические проявления первичного гиперпаратиреоза. Тяжелая гиперкальциемия может приводить к ступору и коме, но нарушения функций ЦНС у больных с первичным гиперпаратиреозом далеко не всегда достигают такой степени. Паратиреоэктомия устраняет сонливость, утомляемость, депрессию, снижение концентрации внимания и изменения личности, наблюдаемые у некоторых больных. Иногда исчезает и явный психоз. Хирургическое лечение первичного гиперпаратиреоза снимает также мышечную слабость с характерными электромиографическими признаками. Ранее считалось, что при первичном гиперпаратиреозе возрастает частота артериальной гипертонии, но позднее выяснилось, что это не так, и паратиреоэктомия у таких больных не снижает артериального давления. Диспепсия, тошнота и запоры связаны с гиперкальциемией и встречаются независимо от наличия язвенной болезни. Примерно у 5% больных первичным гиперпаратиреозом наблюдается хондрокальциноз. Острые приступы псевдоподагры встречаются и того реже.

Б. Лабораторные данные

Первичный гиперпаратиреоз практически всегда сопровождается гиперкальциемией, хотя уровень кальция в сыворотке может ненамного превышать верхнюю границу нормы. Для выявления преходящей гиперкальциемии иногда приходится повторно определять его содержание. Возрастают концентрации как общего, так и ионизированного кальция, и в большинстве случаев достаточно определять только первый из этих показателей. Все чаще у больных первичным гиперпаратиреозом (у которых исключены легкие формы недостаточности витамина D) обнаруживается нормальный уровень кальция в сыворотке. В силу фосфатурического эффекта ПТГ содержание фосфора снижается (< 2,5 мг%). Возможен также легкий гиперхлоремический метаболический ацидоз.

Диагностика первичного гиперпаратиреоза у больных с гиперкальциемией требует определения уровня интактного ПТГ (с использованием двойных антител). При гиперкальциемии другого происхождения уровень этого гормона не должен возрастать. Поэтому при его концентрации, даже близкой к верхней границе нормы, диагноз первичного гиперпаратиреоза или его вариантов (СДГГ или литиевой гиперкальциемии) не вызывает сомнений. При повышенном уровне ПТГ нет необходимости искать метастазы рака или саркоидоз. Часто производят рентгенографию брюшной полости для подтверждения мочекаменной болезни. Для исключения СДГГ необходимо определять концентрацию кальция в моче и экскрецию креатинина.

Лечение

Радикальный метод лечения первичного гиперпаратиреоза — паратиреоэктомия. Объем операции зависит от возможности дооперационной локализации патологического процесса (например, сканирования с сестамиби) и интраоперационного определения ПТГ (позволяющего убедиться в удалении источника гормона). При увеличении нескольких околощитовидных желез речь скорее всего идет об их гиперплазии или двойной аденоме. Гиперплазия требует обычно удаления 3,5 желез; остаток ткани достаточен для предотвращения гипокальциемии. При двойной аденоме удаляют ся обе. Гистологически нормальную ткань железы трудно отличить от ее аденомы или гиперплазии. По существу, это хирургические диагнозы, основанные на размерах и виде желез. При гиперплазии (особенно при синдромах МЭН, аллельных вариантах МЭН I или семейном гиперпаратиреозе типа 2) гиперкальциемия после операции часто рецидивирует, поскольку сохраняется ростовой потенциал клеток. В таких случаях удаляют все железы, а измельченную часть одной из них сразу же

имплантируют в мышцы предплечья. При рецидиве гиперкальциемии эту ткань легко удалить.

В опытных руках частота полного излечения при одиночной аденоме достигает 95%. При гиперплазии она ниже, поскольку у больных с синдромами МЭН не всегда удается удалить все железы. Гиперкальциемия сохраняется или рецидивирует в 20% случаев. Операция технически трудна. Вес околощитовидной железы составляет примерно 40 мг, и она может располагаться в любом месте шеи или верхнего средостения. Поэтому необходимо не только определить локализацию аденомы, но и найти другие железы, проверяя их размеры. Осложнения операции включают повреждение возвратного гортанного нерва, проходящего по задней поверхности капсулы щитовидной железы, и непреднамеренное удаление всех околощитовидных желез, что приводит к постоянному гипопаратиреозу. При операциях, выполняемых опытным хирургом, частота этих осложнений не превышает 1% (см. гл. 27).

Для минимально инвазивных вмешательств первостепенное значение имеет установление локализации околощитовидных желез и определение уровня ПТГ в ходе самой операции. Если установлена патология всего одной железы, то ее и удаляют с помощью одностороннего подхода. Выяснение локализации желез не менее важно и при сохранении или рецидиве гиперпаратиреоза после операции. Наиболее надежные методы — сканирование с ^{99m}Tc-сестамиби (метоксиизобутилизонитрилом), КТ, МРТ и УЗИ. Чувствительность каждого из этих методов достигает 60–80%, а при их сочетании локализацию процесса перед повторной операцией удается установить не менее чем в 80% случаев. Инвазивные исследования (такие как ангиография и селективная катетеризация вен) проводят лишь в самых трудных случаях.

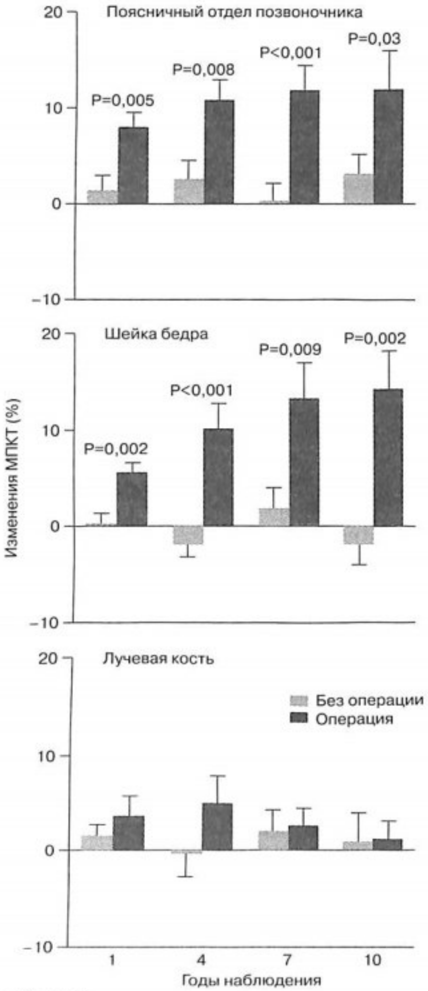
Радикальной медикаментозной терапии гиперпаратиреоза не существует. У женщин в постменопаузе высокие дозы эстрогенов (1,25 мг конъюгированных эстрогенов или 30–50 мкг этинилэстрадиола) снижают уровень кальция в сыворотке в среднем на 0,5–1 мг% и увеличивают минеральную плотность кости (МПКТ). Эстрогены модулируют влияние ПТГ на костную ткань. Уровень ПТГ при этом не снижается. Имеются отдельные данные об эффективности пероральных бисфосфонатов (например, алендроната) и селективного модулятора эстрогенных рецепторов (СМЭР) ралоксифена. Лечение алендронатом на протяжении 1–2 лет снижало уровень биохимических маркеров костного метаболизма и, судя по результатам двухфотонной рентгеновской абсорбциометрии (DXA), увеличивало МПКТ, особенно позвоночника и, в меньшей степени, шейки бедра. У женщин в постменопаузе, страдающих легким первичным гипертиреозом, введение ралоксифена в течение нескольких недель также значительно снижало содержание маркеров костного метаболизма. Однако не одно из этих средств не оказывало существенного влияния на концентрацию кальция в сыворотке или уровень интактного ПТГ. В настоящее время проходят клинические испытания кальцимиметики, которые активируют CaR в околощитовидных железах и в будущем могут составить альтернативу хирургическому лечению. Одно из этих соединений, цинакальцет, одобрен FDA для лечения вторичного гиперпаратиреоза у больных, находящихся на диализе (см. ниже). Согласно данным небольших клинических исследований, терапия цинакальцетом на протяжении до 3 лет нормализовала концентрацию Ca^{2+} и умеренно снижала уровень ПТГ у больных с легким бессимптомным первичным гиперпаратиреозом. Однако ни МПКТ, ни содержание маркеров костного метаболизма не менялись.

Тот факт, что в настоящее время первичный гиперпаратиреоз у большинства больных не имеет тяжелых проявлений, позволяет усомниться в необходимости хирургического лечения этого заболевания. При десятилетних наблюдениях за больными у большинства из них не было отмечено изменений уровня кальция в сыворотке и прогрессирования костных и почечных нарушений. Не увеличивается и степень остеопороза (рис. 19.17). С другой стороны, хирургическая операция обычно приводит к полному излечению и редко вызывает осложнения. Хотя такие операции обходятся дорого, их долговременный эффект может оказаться более выгодным в финансовом отношении, чем пожизненное наблюдение за больными. Кроме того, после операции, по меньшей мере, в течение 5 лет наблюдается увеличение МПКТ (см. рис. 19.17). Некоторые хирурги утверждают, что операция устраняет и неспецифические симптомы первичного гиперпаратиреоза, но не исключено, что это связано с эффектом плацебо.

Рекомендации Национального института здоровья США 1990 г. по хирургическому лечению легкого бессимптомного первичного гиперпаратиреоза были пересмотрены в 2002 г. Операция рекомендуется: 1) при уровне кальция в сыворотке,

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

превышающем верхнюю границу нормы более чем на 1 мг%; 2) при угрожающих жизни эпизодах гиперкальциемии в анамнезе; 3) при клиренсе креатинина менее 70% от нормы; 4) при наличии мочекаменной болезни; 5) при резко повышенном уровне кальция в моче (> 400 мг/24 ч); 6) при значительно сниженной МПКТ поясничного отдела позвоночника, шейки бедра или дистальных отделов лучевой кисти (< 2,5 SD от максимальной массы костной ткани); 7) при возрасте больного < 50 лет; 8) при невозможности длительного наблюдения за больным. Операция показана также при сопутствующих заболеваниях, затрудняющих лечение гиперкальциемии.



Число больных				
Без операции	44	28	21	14
Операция	39	24	17	17

Что касается нарушений нервно-психического состояния больных, приближающейся менопаузы, биохимических маркеров костного метаболизма и неклассических симптомов первичного гиперпаратиреоза (например, желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых проявлений), то специалисты сошлись во мнении, что рекомендовать хирургическое лечении на основании только этих факторов нельзя. Тем не менее их необходимо учитывать при принятии решения о необходимости операции.

Варианты первичного гиперпаратиреоза

А. Семейная доброкачественная гипокальциурическая гиперкальциемия

СДГГ наследуется как аутосомно-доминантный признак и характеризуется пожизненной бессимптомной гиперкальциемией, которая регистрируется уже в пуповинной крови. Обычно его уровень повышен в легкой степени [10,5–12 мг% (2,7–3 ммоль/л)]. Гиперкальциемия часто сопровождается легкой гипофосфатемией и гипермагниемией. Уровень ПТГ нормален или слегка повышен, что свидетельствует о ПТГ-зависимой форме гиперкальциемии. Околощитовидные железы могут быть несколько увеличенными. Содержание кальция в суточной моче, как правило, меньше 50 мг, а отношение клиренсов кальция и креатинина — меньше 0,01. Это отношение вычисляют по формуле

$$\frac{Ca_{моча} \times Креатинин_{сыворотка}}{Ca_{сыворотка} \times Креатинин_{моча}}$$

Рис. 19.17. Десятилетняя динамика минеральной плотности костной ткани у больных, перенесших паратиреоэктомию, по сравнению с неоперированными. Изменения МПКТ оценивали по отношению к исходному уровню. Изменения МПКТ лучевой кости статистически незначимы. (*Silverberg S.J. et al.:* A 10-year prospective study of primary hyperthyroidism with and without parathyroid surgery. N Engl J Med. 1999; 341: 1249. Copyright © 1999 by The Massachusetts Medical Society. Воспроизведено и модифицировано с разрешения.)

Причины гипокальциурии кроются в почках. Она сохраняется после тотальной паратиреоэктомии, когда уровень кальция в сыворотке падает ниже нормы.

Поскольку СДГГ протекает бессимптомно и доброкачественно, важнее всего отличать ее от первичного гиперпаратиреоза, чтобы исключить ненужную паратиреоэктомию. Уже вскоре после субтотальной паратиреоэктомии уровень кальция в сыворотке неизменно возвращается к исходному; сохранение функционирующей паратиреоидной ткани препятствует любым попытками снижения этого уровня. Больные же, перенесшие тотальную паратиреоэктомию, нуждаются в заместительной терапии кальцием и витамином D.

На основании биохимических показателей диагноз СДГГ установить трудно, так как содержание кальция в сыворотке и моче, как и уровень ПТГ, могут не отличаться от таковых при первичном гиперпаратиреозе. Окончательный диагноз требует секвенирования гена CaR, для чего существуют специальные наборы. Пенетрантность фенотипа СДГГ достигает 100%, а гиперкальциемия сохраняется пожизненно. Поэтому вероятность гиперкальциемии у каждого ближайшего родственника пробанда составляет 50%.

В основе большинства случаев СДГГ лежат мутации одного из аллелей гена CaR с потерей функции. Это приводит к тому, что секреция ПТГ подавляется при более высокой, чем в норме, концентрации кальция в сыворотке (смещение «точки настройки» рецептора вправо). Тот же рецептор экспрессируется в почках, где регулирует экскрецию кальция. Фенотип СДГГ может быть следствием различных точечных мутаций в разных экзонах гена CaR. Недавно описана «приобретенная» гипокальциурическая гиперкальциемия, обусловленная антителами к CaR, которые препятствуют «ощущению» рецептором изменений уровня ионизированного кальция.

При СДГГ у обоих родителей ребенок может наследовать по одному мутантному аллелю от каждого из них. Это обусловливает **тяжелый гиперпаратиреоз новорожденных** — угрожающее жизни состояние, требующее тотальной паратиреоэктомии вскоре после рождения.

Б. Синдромы МЭН

Как отмечалось выше, первичный гиперпаратиреоз является одним из проявлений МЭН I и МЭН IIA (гл. 23). К 40-летнему возрасту он развивается более чем у 90% больных с МЭН I. Больные с этим синдромом наследуют инактивирующую мутацию гена *MENIN* (супрессора опухолевого роста), локализованного на хромосоме 11q12–13. Кодируемый этим геном ядерный белок менин взаимодействует с JunD, принадлежащим к AP1-семейству факторов транскрипции. Делеция гена во время митоза паратиреоцита приводит к потере оставшегося аллеля, в результате чего нарушается регуляция клеточного роста и происходит неконтролируемая экспансия клеток, т. е. развитие опухоли. Аналогичный механизм лежит, по-видимому, в основе и некоторых спорадических аденом околощитовидных желез с делециями хромосомы 11q12–13.

Пенетрантность первичного гиперпаратиреоза при МЭН IIA составляет примерно 30%. Как обсуждалось в разделе, посвященном МРЩЖ, это заболевание обусловлено активирующими мутациями гена *RET*, кодирующего рецепторную тирозинкиназу факторов роста. В регуляции роста околощитовидных желез продукт гена *RET* играет, очевидно, меньшую роль, чем в регуляции роста С-клеток щитовидной железы, поскольку пенетрантность первичного гиперпаратиреоза гораздо ниже, чем МРЩЖ, а при МЭН IIA активирующие мутации *RET* обусловливают МРЩЖ и феохромоцитому и лишь очень редко — первичный гиперпаратиреоз. Лечение гиперплазии околощитовидных желез при МЭН I и МЭН II сводится к субтотальной паратиреоэктомии. Частота рецидивов выше, чем при спорадической гиперплазии этих желез, и при МЭН I достигает 50%.

В. Литиевая терапия

Как in vivo, так и in vitro внеклеточный литий снижает чувствительность паратиреоцитов к тормозящему влиянию кальция на секрецию ПТГ (смещение «точки настройки» вправо). Клинически это проявляется гиперкальциемией и заметным снижением уровня ПТГ в сыворотке. Литиевая терапия сопровождается и гипокальциурией, т. е. формируется типичный фенотип СДГГ. Примерно у 10% больных, получающих литий по поводу маниакально-депрессивного психоза, наблюдается легкая гиперкальциемия при уровне ПТГ на верхней границе нормы или несколько выше. Прием лития может также демаскировать скрытый первичный гиперпаратиреоз, который в таких условиях диагностировать очень трудно, особенно при невозможности отменить литиевую терапию. Тем не менее при концентрации кальция в сыворотке

выше 11,5 мг% вероятность первичного гиперпаратиреоза весьма велика, и решение о необходимости паратиреоэктомии должно приниматься на основании клинических критериев. К сожалению, паратиреоэктомия редко приводит к улучшению психического состояния больных.

2. Паранеопластическая гиперкальциемия

Злокачественные опухоли являются второй по частоте (после первичного гиперпаратиреоза) причиной гиперкальциемии. На долю этой формы гиперкальциемии приходится 15 случаев на 100 000 населения в год (т. е. примерно вдвое меньше, чем на долю первичного гиперпаратиреоза). Однако из-за очень ограниченного срока жизни больных общая распространенность паранеопластической гиперкальциемии значительно уступает распространенности первичного гиперпаратиреоза. С другой стороны, среди госпитализированных больных именно паранеопластическая гиперкальциемии занимает первое место по частоте. Клинические проявления и патогенез этой гиперкальциемии обсуждаются в гл. 22.

3. Саркоидоз и другие гранулематозные заболевания

Гиперкальциемия наблюдается примерно у 10% больных саркоидозом. Еще в большем проценте случаев имеет место гиперкальциурия. Это обусловлено значительным повышением уровня $1,25(OH)_2D$ и нарушением метаболизма витамина D. У таких больных, в отличие от здоровых людей, лимфоидная ткань и легочные макрофаги содержат 1-гидроксилазу 25(OH)D, которая не ингибируется кальцием или $1,25(OH)_2D$ (отсутствие отрицательной обратной связи). Поэтому в периоды повышенной продукции витамина D (например, в летнее время) у таких больных значительно возрастает риск развития гиперкальциемии или гиперкальциурии. С другой стороны, ИФНγ стимулирует 1-гидроксилазу в этих клетках, что увеличивает риск нарушений кальциевого обмена в периоды обострения заболевания. Эффективным средством лечения являются глюкокортикоиды, которые подавляют воспалительную реакцию и, следовательно, активность 1-гидроксилазы. Считается, что 1-гидроксилаза, ответственная за избыточную продукцию $1,25(OH)_2D$ при саркоидозе, идентична почечному ферменту. Макрофаги, экспрессирующие этот фермент при саркоидозе, не синтезируют 24-гидроксилазу, которая эффективно инактивирует $1,25(OH)_2D$ в почках. Этим и может объясняться разница в регуляции уровня $1,25(OH)_2D$ в саркоидных гранулемах и почках.

К гиперкальциемии и/или гиперкальциурии приводят и другие гранулематозные заболевания, при которых нарушен метаболизм витамина D. К ним относятся туберкулез, бериллиоз, диссеминированный кокцидиоидоз, гистоплазмоз, проказа и эозинофильный гранулематоз легких. Кроме того, гиперкальциемия, связанная с повышенным уровнем $1,25(OH)_2D$, наблюдается у многих больных с ходжскинскими и неходжскинскими лимфомами. Хотя вначале уровень кальция в сыворотке у большинства таких больных может оставаться нормальным, у них обычно обнаруживается гиперкальциурия, и определение экскреции кальция с мочой должно быть обязательным компонентом диагностического исследования. Следует помнить, что гиперкальциемия и гиперкальциурия в таких случаях могут возникать лишь при воздействии солнечного света или при приеме кальция и витамина D. Поэтому нормальные показатели обмена кальция при первом исследовании не должны ослаблять бдительности врача.

4. Эндокринопатии

Тиреотоксикоз

Легкую гиперкальциемию находят примерно у 10% больных тиреотоксикозом. Уровень ПТГ снижен, а концентрация фосфора в сыворотке находится на верхней границе нормы. Активность щелочной фосфатазы в сыворотке и уровень маркеров костного метаболизма могут несколько превышать норму. Выраженная гиперкальциемия наблюдается лишь в немногих случаях тяжелого тиреотоксикоза, особенно при временной иммобилизации больных. Тиреоидные гормоны прямо стимулируют резорбцию костной ткани, ускоряя ее метаболизм, что в конце концов вызывает легкий остеопороз.

Надпочечниковая недостаточность

Острый гипоадреналовый криз может сопровождаться гиперкальциемией, которая быстро устраняется глюкокортикоидной терапией. Как показывают эксперименты на животных, основным патогенетическим фактором гиперкальциемии в таких условиях является гемоконцентрация. При экспериментальной надпочечниковой недостаточности уровень ионизированного кальция остается нормальным.

5. Эндокринные опухоли

Гиперкальциемия при феохромоцитоме чаще всего наблюдается у больных с синдромом МЭН IIА, но иногда ее регистрируют и при неосложненной феохромоцитоме. В этих случаях опухоль, вероятно, секретирует ПТГПП. Гиперкальциемией сопровождаются и около 40% ВИП-секретирующих опухолей (ВИПом). Причина гиперкальциемии у таких больных остается неясной, хотя известно, что высокий уровень ВИП активирует рецепторы ПТГ/ПТГПП.

6. Тиазидные диуретики

Тиазиды и сходные с ними диуретики (хлорталидон, метолазон, индапамид) повышают уровень кальция в сыворотке, что нельзя объяснить одной только гемоконцентрацией. Гиперкальциемия в таких случаях обычно сохраняется лишь в течение нескольких дней или недель, но иногда бывает и постоянной. Тиазидные диуретики могут также усиливать проявления первичного гиперпаратиреоза. Раньше их использовали даже в качестве провоцирующей пробы у больных с легкой гиперкальциемией. Постоянная гиперкальциемия у больных, получающих тиазиды, как правило, свидетельствует о наличии первичного гиперпаратиреоза.

7. Витамин D и витамин А

Гипервитаминоз D

Гиперкальциемию вызывают высокие дозы витамина D. Описаны случаи гиперкальциемии, связанной с потреблением молока, обогащенного чересчур большим количеством витамина. Первые признаки и симптомы интоксикации витамином D включают слабость, сонливость, головную боль, тошноту и полиурию, что можно отнести на счет гиперкальциемии и гиперкальциурии. Может иметь место и метастатический кальциноз, особенно в почках, приводящий к мочекаменной болезни. Отложения кальция наблюдаются также в сосудах, сердце, легких и коже. Особенно чувствительны к интоксикации витамином D дети, у которых это может вызывать диссеминированный атеросклероз, надклапанный стеноз аорты и почечный ацидоз.

Гипервитаминоз D легко диагностируется по очень высокому уровню 25(OH)D в сыворотке, поскольку превращение витамина D в 25(OH)D регулируется не очень строго. В отличие от этого, уровень $1,25(OH)_2D$ часто остается нормальным, отражая торможение его продукции повышенной концентрацией кальция и сниженной секрецией ПТГ (по механизму обратной связи). Однако содержание свободного $1,25(OH)_2D$ может возрастать, так как избыток 25(OH)D вытесняет $1,25(OH)_2D$ из связи с ВDСБ, увеличивая отношение свободного $1,25(OH)_2D$ к общему. Суммирование эффектов свободного $1,25(OH)_2D$ и 25(OH)D приводит к усилению всасывания кальция в кишечнике и резорбтивных процессов в костной ткани. Постоянно возникающая в таких условиях гиперкальциурия может стать причиной обезвоживания и комы (вследствие гипостенурии, преренальной азотемии и усугубления гиперкальциемии).

У разных людей токсическими могут быть разные дозы витамина D, что связано с различиями его всасывания, запасания, метаболизма и тканевых реакций на его метаболиты. У пожилых людей, например, транспорт кальция в кишечнике и почечная продукция $1,25(OH)_2D$ ослаблены. Поэтому для них ежедневный прием 50 000–100 000 единиц витамина D (что значительно превышает суточные потребности) может быть безопасным. В то же время у лиц с нераспознанным гиперпаратиреозом такие дозы (назначаемые по поводу остеопороза) скорее всего вызовут гиперкальциемию. Лечение сводится к отмене витамина, регидратации, ограничению потребления кальция и введению глюкокортикоидов, которые противодействуют влиянию $1,25(OH)_2D$ на всасывание кальция в кишечнике. Избыток витамина D выводится из организма медленно (иногда в течение нескольких месяцев), так что лечение должно быть длительным.

Гипервитаминоз А

Потребление избыточных количеств витамина А (обычно с целью самолечения) приводит к гингивиту, хейлиту, эритеме, шелушению кожи и облысению. Резорбция костной ткани усиливается, развиваются гиперкальциемия и остеопороз, возникают переломы и гиперостозы. Избыток витамина А вызывает гепатоспленомегалию с гипертрофией жировых клеток, фиброз и склероз центральных вен, что во многом объясняется влиянием витамина на клеточные мембраны. В нормальных условиях этого не происходит, так как витамин А образует комплекс с ретинол-связывающим белком (РСБ), продукция которого печенью зависит от уровня витамина. Однако при потреблении токсических доз витамина А ретинол и эфиры ретинола появляются в крови в свободном состоянии. Механизм

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

стимулирующего действия витамина А на резорбцию костной ткани остается неясным.

8. Молочно-щелочной синдром (синдром Бернетта)

Потребление больших количеств кальция вместе со всасывающимися щелочами может вызывать гиперкальциемию, алкалоз, дисфункцию почек и нефрокальциноз. Этот синдром встречался чаще, когда для лечения язвенной болезни использовали в основном всасывающиеся антациды. Синдром Бернетта — единственный известный пример чисто абсорбтивной гиперкальциемии. Патогенез этого синдрома изучен недостаточно.

9. Прочие состояния

Иммобилизация

Иммобилизация резко увеличивает резорбцию костной ткани, что часто приводит к гиперкальциурии, а иногда — и к гиперкальциемии. Эти изменения особенно характерны для лиц с исходно высокой скоростью костного метаболизма (например, подростков и больных тиреотоксикозом или болезнью Педжета). Уровни интактного ПТГ и ПТГПП снижаются. Восстановление физической активности нормализует метаболизм косной ткани. При необходимости лечения средством выбора являются бисфосфонаты.

Острая почечная недостаточность

Гиперкальциемия часто наблюдается у больных с рабдомиолизом, вызывающим острую почечную недостаточность. Обычно уровень кальция в сыворотке повышается в ранней фазе выздоровления, что связано, по всей вероятности, с мобилизацией отложений кальция в мышечной ткани. Через несколько недель уровень кальция, как правило, нормализуется.

ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИИ

Вначале необходимо выяснить, не обезвожен ли больной, и при необходимости — провести регидратацию солевым раствором. Первая задача заключается в восстановлении функции почек. Гиперкальциемия часто сопровождается снижением скорости клубочковой фильтрации и обезвоживанием, так как полиурия (вследствие нарушения концентрирующая способность почек) развивается на фоне ослабления чувства жажды. После восстановления почечной функции экскрецию кальция можно увеличить еще больше, стимулируя солевой диурез. Поскольку большая часть фильтруемого кальция реабсорбируется в проксимальных канальцах вместе с хлоридом натрия, солевой диурез значительно повышает его экскрецию. Однако при этом теряется с мочой и большое количество калия и магния, что требует соответствующей коррекции.

Затем планируют хроническую терапию. Ее следует начинать вскоре после госпитализации больного, так как полный эффект многих используемых с этой целью средств проявляется лишь через 5 дней. В большинстве случаев внутривенно вводят бисфосфонаты (памидронат или золедроновую кислоту), которые ингибируют активность остеокластов. Памидронат вводят в дозе 60–90 мг за 1 час, а золедроновую кислоту — в дозе 4 мг за 15 минут. Согласно результатам двух крупных исследований, инфузия золедроновой кислоты (4 мг) и памидроната (90 мг) нормализовала уровень кальция в сыворотке соответственно у 88% и 70% больных с паранеопластической гиперкальциемией. Эффект золедроновой кислоты продолжался дольше (32 дня), чем действие памидроната (18 дней). Максимальное снижение концентрации кальция в сыворотке наблюдалось лишь через 4–5 дней после введения любого из этих средств. При рецидиве гиперкальциемии инфузию памидроната или золедроновой кислоты можно повторить. У 10–20% больных внутривенное введение бисфосфонатов вызывало преходящую лихорадку и миалгию, а примерно у 15% больных повышался уровень креатинина в сыворотке (≥ 0,5 мг%). При высоком исходном уровне креатинина (> 2,5 мг%) следует использовать меньшие дозы бисфосфонатов.

В случаях тяжелой гиперкальциемии, а также при почечной недостаточности, рефрактерной к регидратации, приходится в течение нескольких дней (пока не подействуют бисфосфонаты) использовать другие средства, снижающие резорбцию костной ткани. С этой целью можно подкожно вводить синтетический кальцитонин лосося в дозе 4–8 МЕ/кг каждые 12 часов. Через несколько дней большинство больных перестают реагировать на кальцитонин, так что его нельзя использовать для хронической терапии.

Средства, подавляющие активность остеокластов, вместе с солевыми диуретиками обеспечивают двойное влияние на гиперкальциемию. Вместо бисфосфонатов можно применять и другие вещества,

ингибирующие резорбцию костной ткани (например, пликамицин или нитрат галлия). Однако они токсичны и их эффект уступает действию бисфосфонатов.

При гиперкальциемии, обусловленной множественной миеломой, лимфомой, саркоидозом или интоксикацией витаминами D и А, средством выбора являются глюкокортикоиды. Глюкокортикоиды показаны также при раке молочной железы, но у большинства других больных с солидными опухолями они слабо влияют на гиперкальциемию.

ГИПОКАЛЬЦИЕМИЯ

Классификация

Нормальный уровень кальция в сыворотке поддерживается совместным действием ПТГ и $25(OH)_2D$, которые являются главными факторами защиты от гипокальциемии. Поэтому гипокальциемию можно рассматривать как нарушение адаптивных реакций. Так, хроническая гипокальциемия может быть связана с отсутствием секреции ПТГ, измененной чувствительностью околощитовидных желез к кальцию, авитаминозом D или резистентностью к этому витамину (табл. 19.6). Острая гипокальциемия чаще всего развивается в ситуациях, когда сдвиги в минеральном обмене превышают возможности адаптивных реакций. Примером может служить рабдомиолиз, при котором внеклеточная жидкость переполняется фосфатом, выходящим из поврежденных скелетных мышц.

Таблица 19.6. Причины гипогликемии

Гипопаратиреоз
Послеоперационный
Идиопатический
Гипопаратиреоз новорожденных
Семейный
Аутоиммунный
Отложения металлов (железа, меди, алюминия)
Лучевой
Инфильтративный
Функциональный (при гипомагниемии)
Резистентность к ПТГ
Псевдогипопаратиреоз
Почечная недостаточность
Средства, блокирующие резорбцию кости остеокластами
Пликамицин
Кальцитонин
Бисфосфонаты
Нарушение продукции $1,25(OH)_2D$
Авитаминоз D
Наследственный витамин D-зависимый рахит 1-го типа (недостаточность почечной 1α-гидроксилазы 25(OH)D)
Резистентность к $1,25(OH)_2D$
Наследственный витамин D-зависимый рахит 2-го типа (дефект PBD)
Острое комплексирование или отложение кальция
Острая гиперфосфатемия
Синдром длительного раздавливания с мионекрозом
Быстрый распад опухолей
Парентеральное введение фосфата
Избыточное потребление фосфата
Фосфатсодержащие антациды
Клизмы с фосфатом
Острый панкреатит
Переливание цитратной крови
Быстрая чрезмерная минерализация скелета
Синдром «голодных костей»
Остеобластные метастазы
Лечение витамином D при его недостаточности

Клинические проявления

Большинство симптомов и признаков гипокальциемии связано с повышенной нервно-мышечной возбудимостью (тетания, парестезии, судороги, органический психосиндром) или отложением кальция в мягких тканях (катаракта, обызвествление базальных ядер).

А. Нервно-мышечные проявления

Основным клиническим признаком тяжелой гипокальциемии является тетания — непроизвольные тонические сокращения мышц. Явной тетании часто предшествуют парестезии в пальцах рук и вокруг рта, но классическим ее проявлением служит карпопедальный спазм. Он начинается с приведения большого пальца с последующим сгибанием пястно-фаланговых суставов, разгибанием межфаланговых суставов и сгибанием кисти («рука акушера») (рис. 19.18). Непроизвольные мышечные сокращения болезненны. Хотя обычно страдают именно кисти, процесс может распространяться и на другие мышечные группы, включая мышцы гортани, что создает угрозу для жизни. Электромиографически регистрируются сдвоенные потенциалы действия двигательных нейронов. Тетания развивается

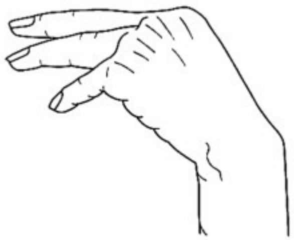


Рис. 19.18. Положение пальцев при тонической судороге кисти, вызванной гипокальциемией. (*Ganong W.F.:* Review of Medical Physiology, 16[th] ed. Впервые опубликовано Appleton & Lange. Copyright © 1993 McGraw-Hill Companies, Inc. Воспроизведено с разрешения.)

не только при гипокальциемии, но и при гипомагниемии и метаболическом алкалозе. Самой частой ее причиной является дыхательный алкалоз, обусловленный гипервентиляцией.

Меньшая нервно-мышечная возбудимость (например, при уровне кальция в сыворотке 7–9 мг%) характеризуется скрытой тетанией, о которой свидетельствуют положительные симптомы Хвостека и Труссо. Симптом Хвостека возникает при постукивании по точке выхода лицевого нерва (примерно на 2 см кпереди от мочки уха тотчас под краем скулы) и проявляется сокращением лицевых мышц (от подергиваний угла рта до сокращений мышц всей половины лица). Специфичность этого симптома невелика; он наблюдается примерно у 25% здоровых людей. Симптом Труссо (тоническая судорога кисти) вызывается 3-минутным сдавливанием руки манжеткой тонометра, давление в которой выше систолического примерно на 20 мм рт. ст. Симптом Труссо более специфичен для тетании, но и он наблюдается у 1–4% здоровых людей.

Гипокальциемия предрасполагает к развитию локальных или системных судорог. К другим проявлениям со стороны ЦНС относятся повышение внутричерепного давления, отек соска зрительного нерва, спутанность сознания, слабость и органический психосиндром. При длительном гипопаратиреозе или псевдогипопаратиреозе происходит обызвествление базальных ядер, которое обычно протекает бессимптомно, но может быть причиной различных двигательных нарушений.

Б. Другие проявления гипокальциемии

1. Кардиологические. Замедляется реполяризация миокарда (удлинение интервала QT). Иногда разобщается электромеханическое сопряжение и развивается застойная сердечная недостаточность, не поддающаяся медикаментозному лечению (особенно у больных с исходными заболеваниями сердца).

2. Офтальмологические. При хронической гипокальциемии часто развивается субкапсулярная катаракта, выраженность которой зависит от продолжительности и степени гипокальциемии.

3. Кожные. Кожа часто сухая и шелушится; характерна ломкость ногтей.

ПРИЧИНЫ ГИПОКАЛЬЦИЕМИИ

1. Гипопаратиреоз

Гипопаратиреоз бывает послеоперационным, аутоиммунным, семейным и идиопатическим. Его признаки и симптомы обусловлены хронической гипокальциемией. Биохимически гипопаратиреоз проявляется гипокальциемией, гиперфосфатемией (из-за выпадения фосфатурического эффекта ПТГ) и резко сниженным уровнем ПТГ в сыворотке.

Послеоперационный гипопаратиреоз

Удаление или повреждение околощитовидных желез при хирургических операциях в области шеи — наиболее частая причина гипопаратиреоза. К такого рода операциям относятся резекции опухолей, тотальная тиреоидэктомия или паратиреоэктомия, но опытность хирурга играет бóльшую роль, чем характер операции. Тетания обычно развивается через 1–2 дня после операции, но примерно в половине случаев кровоснабжение травмированного остатка околощитовидных желез и секреция ПТГ восстанавливаются, и длительная заместительная терапия не требуется. Иногда гипокальциемия развивается спустя много лет после операции. Послеоперационный гипопаратиреоз следует предполагать у любого больного с гипокальциемией и хирургическим шрамом на шее.

После паратиреоэктомии у больных с тяжелым гиперпаратиреозом и поражением костной ткани иногда развивается синдром «голодных костей», обусловленный настолько жадным поглощением кальция и фосфата костями, что даже интактный остаток околощитовидных желез не в состоянии компенсировать эти сдвиги. Синдром «голодных костей» обычно наблюдается у больных, у которых до операции был повышен уровень щелочной фосфатазы в сыворотке и/или имел место тяжелый

вторичный гиперпаратиреоз с уремией. Этот синдром отличается от послеоперационного гипопаратиреоза низким уровнем фосфора в сыворотке (из-за усиленного поглощения фосфата костной тканью), а также компенсаторно повышенным уровнем ПТГ.

Идиопатический гипопаратиреоз

В ряде случаев приобретенный гипопаратиреоз сопровождает полигландулярные синдромы. Чаще всего он ассоциируется с первичной надпочечниковой недостаточностью и хроническим кандидозом кожи и слизистых — **аутоиммунным полигландулярным синдромом 1-го типа** (см. гл. 3) и проявляется обычно в возрасте 5–9 лет. Приобретенный гиперпаратиреоз встречается и в изолированной форме. В этих случаях он развивается в возрасте 2–10 лет, причем чаще — у девочек. При обеих формах идиопатического гипопаратиреоза в крови часто обнаруживают антитела к ткани околощитовидных желез. Примерно у 30% больных с изолированной формой гипопаратиреоза присутствуют антитела, взаимодействующие с CaR, хотя их патогенетическая роль неизвестна. Аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа наследуется как аутосомно-рецессивный признак и обусловлен мутациями гена *AIRE* (аутоиммунного регулятора). Белок AIRE представляет собой фактор транскрипции, участвующий в регуляции функций эндокринной и иммунной систем.

Еще одна форма аутоиммунного гипопаратиреоза выявлена у больных с аутоантителами, активирующими CaR и подавляющими секрецию ПТГ. Эти редкие случаи были обнаружены при других аутоиммунных заболеваниях (первичной надпочечниковой недостаточности и тиреоидите Хашимото).

Семейный гипопаратиреоз

Редкие семейные формы гипопаратиреоза могут наследоваться как аутосомно-доминантный или рецессивный признак. Аутосомно-рецессивный гипопаратиреоз встречается в семьях с мутациями гена ПТГ, нарушающими процессинг этого гормона. Другая аутосомно-рецессивная форма гипопаратиреоза обусловлена делецией 5'-участка гена *glial cell missing* B, кодирующего фактор транскрипции, необходимый для формирования околощитовидных желез. Поскольку в данном случае имеет место агенезия этих желез, гипопаратиреоз присутствует с самого рождения.

Аутосомно-доминантный гипопаратиреоз может быть следствием активирующих точечных мутаций гена CaR, приводящих к конститутивной активации рецепторного белка. В результате секреция ПТГ подавляется даже низким уровнем кальция в сыворотке (сдвиг «точки настройки» влево). В разных семьях выявлены разные мутации гена CaR; у больных обычно имеется легкий гипопаратиреоз. Из-за аналогичных мутаций этого гена в почках развивается выраженная гиперкальциурия. Таким образом, данный синдром является зеркальным отражением СДГГ. Часто можно обойтись без лечения, хотя существует риск нарастания гиперкальциурии, нефрокальциноза и мочекаменной болезни.

Прочие причины гипопаратиреоза

Гипопаратиреоз новорожденных может быть составной частью **синдрома Ди Джорджи** (дисморфия, пороки сердца, иммунодефицит и гипопаратиреоз), обусловленного микроделецией хромосомы 22q11.2; **синдрома HDR** (гипопаратиреоз, нейросенсорная глухота и аномалии почек), в основе которого лежит потеря копии гена, кодирующего фактор транскрипции GATA3, а также ряда других редких синдромов. У больных талассемией или аплазией эритроцитов, нуждающихся в постоянных переливаниях крови, после 20-летнего возраста может развиться гипопаратиреоз, обусловленный **отложением железа** в околощитовидных железах. **Отложения меди** могут быть причиной гипопаратиреоза при болезни Вильсона. В редких случаях гипопаратиреоз возникает вследствие метастазов рака в околощитовидные железы.

Тяжелая **недостаточность магния** сопровождается преходящим угнетением секреции ПТГ и ослаблением его эффектов. Это наблюдается при потере магния вследствие желудочно-кишечных и почечных расстройств, а также при алкоголизме. Как отмечалось выше, в околощитовидных железах магний, по-видимому, необходим для сопряжения стимула с секрецией.

2. Псевдогипопаратиреоз

ПГП — передающаяся по наследству нечувствительность органов-мишеней к ПТГ. Биохимические показатели в этих случаях имитируют гипопаратиреоз, обусловленный недостаточностью ПТГ (гипокальциемия и гиперфосфатемия), но уровень ПТГ в сыворотке повышен, а реакции на его введение извне резко ослаблены (см. ниже).

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

Клинические проявления

Известны две формы ПГП. ПГП типа 1б — изолированная резистентность к ПТГ, проявляющаяся гипокальциемией, гиперфосфатемией и вторичным гиперпаратиреозом. ПГП типа 1а, помимо этих биохимических сдвигов, характеризуется соматическим фенотипом **наследственной остеодистрофии Олбрайта (НОДО):** низкорослость, лунообразное лицо, короткая шея, брахидактилия, укорочение плюсневых костей, очаги подкожной оссификации и, нередко, умственная отсталость. Чаще всего укорачиваются четвертая и пятая кости плюсны, и поэтому при сжатии кисти в кулак вместо выступающего сустава образуется впадина (рис. 19.19). Реже отмечаются нарушения репродуктивной функции (олигоменорея у женщин и бесплодие у мужчин). Интересно, что некоторые больные наследуют соматический фенотип НОДО без каких-либо нарушений кальциевого метаболизма. Это состояние носит название **псевдопсевдогипопаратиреоза (ППГП)**.

Патофизиология

В основе ПГП типа 1а лежит потеря функции одного из аллелей (гаплонедостаточность) гена, кодирующего стимулирующую α-субъединицу регуляторного белка, связывающего гуаниновые нуклеотиды ($G_{S\alpha}$), или *GNAS1*. В результате образуется только половина нормального количества α-субъединиц гетеродимерного G_S, который сопрягает рецептор ПТГ с аденилатциклазой. У больных с ПГП типа 1а реакция цАМФ мочи на введение ПТГ резко снижена. Поскольку G_S сопрягает с аденилатциклазой и многие другие рецепторы, в этих случаях следует ожидать генерализованной резистентности к гормонам. Действительно, у таких больных очень часто наблюдается первичный гипотиреоз и первичный гипогонадизм, что указывает на резистентность к ТТГ, ЛГ и ФСГ. Однако чувствительность к другим гормонам (например, АКТГ и глюкогону) практически не меняется. Таким образом, 50% снижение уровня $G_{S\alpha}$ вызывает резистентность не ко всем гормонам, реализующим свой эффект через аденилатциклазу. Дефицит $G_{S\alpha}$ имеет место и у больных с ППГП и фенотипом НОДО, которые нормально реагируют на ПТГ. Тот факт, что мутации гена $G_{S\alpha}$ всегда обусловливают НОДО, но лишь иногда определяют резистентность к ПТГ, указывает на роль других факторов в нарушениях минерального обмена (табл. 19.7).

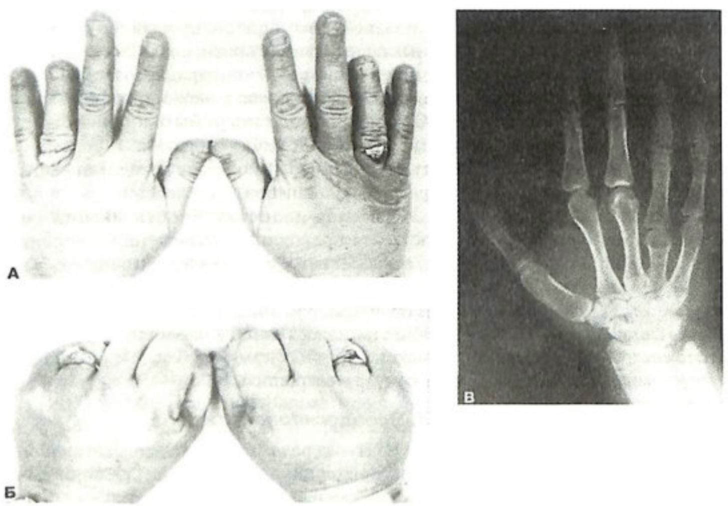


Рис. 19.19. Кисти рук больного с псевдогипопаратиреозом. ***А:*** Обратите внимание на укорочение четвертого пальца. ***Б:*** Обратите внимание на отсутствие четвертого сустава. ***В:*** Укорочение четвертой пястной кости на рентгенограмме. (*Potts J.T.:* Pseudohypoparathyroidism: clinical features; signs and symptoms; diagnosis and differential diagnosis. In: The Metabolic Basis of Inherited Disease. 4[th] ed. Stanbury J.B., Wyngaarden J.B., Fredrickson D.S. [editors]. Mc-Graw-Hill, 1978. Воспроизведено с разрешения.)

Таблица 19.7. Признаки псевдогипопаратиреоза

Признак	ПГП 1а	ППГП[1]	ПГП 1б
Гипокальциемия	Да	Нет	Да
Реакция на ПТГ	Нет	Да	Нет
Наследственная остеодистрофия Олбрайта	Да	Да	Нет
Мутация кодирующего участка *GNAS*	Да	Да	Нет
Мутация или делеция регуляторного участка *GNAS*	Нет	Нет	Да
Генерализованная резистентность органов-мишеней	Да	Нет	Нет

[1] Псевдопсевдогипопаратиреоз.

При ПГП типа 1б имеет место резистентность к ПТГ, но фенотип НОДО отсутствует, а уровень белка $G_{S\alpha}$ в мембранах эритроцитов или фибробластов нормален. Однако этот синдром также сцеплен с локусом *GNAS1*, но не с мутациями его кодирующего участка. Примерно в половине случаев ПГП типа 1б обнаруживается полученная от матери делеция (длиной в 3 тыс. пар нуклеотидов) участка ДНК, расположенного более чем на 200 тыс. пар нуклеотидов ближе к центромере, чем *GNAS1*. Эта делеция исключает метилирование ключевого экзона *GNAS1*, который содержит альтернативный промотор, конкурирующий с нормальным промотором гена. В результате транскрипции, регулируемой таким неметилированным промотором, в корковом веществе почек синтезируется недостаточное количество белка $G_{S\alpha}$. По всей вероятности, нарушение метилирования регуляторной последовательности *GNAS1* играет важную роль в патогенезе ПГП типа 1б.

Генетика

ПГП типа 1а наследуется как аутосомно-доминантный признак. У больных, наследовавших дефект от отца, почти всегда наблюдается ППГП без резистентности к ПТГ. При наследовании мутантного аллеля от матери всегда имеет место ПГП с резистентностью к ПТГ. Такой характер наследования объясняется геномным импринтингом локуса *GNAS1*. В корковом веществе почек экспрессируется только материнский аллель. Поэтому если мутантный аллель *GNAS1* наследуется от матери, то у потомков будет иметь место ПГП, а если от отца, то — ППГП. Таким образом, резистентность щитовидной железы и почек к гормональным воздействиям определяется тканеспецифичным импринтингом гена *GNAS1*. Проявления фенотипа НОДО не зависят от механизма импринтинга, и поэтому данный фенотип характерен как для ПГП типа 1а, так и для ППГП.

Диагностика

Гипокальциемия и вторичный гиперпаратиреоз наблюдаются при различных состояниях (например, при авитаминозе D), но если при этом имеется еще и гиперфосфатемия или НОДО, то следует думать о ПГП. Для подтверждения резистентности к ПТГ проводят пробу Элсворта—Ховарда с синтетическим ПТГ человека (1–34) (терипаратидом). Препарат в дозе 3 МЕ/кг вводят внутривенно в течение 10 минут на фоне водного диуреза. Мочу собирают за час до пробы, а также за 30 минут, 1 час и 2 часа после нее. В моче определяют содержание цАМФ и креатинина, выражая результаты в наномолях цАМФ на 1 л клубочкового фильтрата (оцениваемого по уровню креатинина). В норме уровень цАМФ в моче после введения ПТГ возрастает более чем на 300 нмоль/л. Вместо цАМФ можно определять содержание в моче фосфата, но этот показатель гораздо менее надежен. На практике о резистентности к ПТГ судят по повышенному уровню ПТГ на фоне гипокальциемии, гиперфосфатемии и нормального содержания метаболитов витамина D (независимо от наличия НОДО).

3. Недостаточность витамина D

Патогенез

Причиной авитаминоза D может быть недостаточное солнечное освещение, малое поступление витамина с пищей или нарушение его всасывания. Кроме того, вещества, активирующие распад витамина D и его метаболитов (фенитоин, фенобарбитал), при скрытой недостаточности этого витамина могут сделать ее явной. Нехватку солнечного освещения часто ощущают госпитализированные больные. Опасность рака кожи также заставляет многих людей избегать пребывания на солнце или пользоваться кремами, которые препятствуют проникновению ультрафиолетовых лучей в эпидермис.

где вырабатывается большая часть витамина D. У людей с темной кожей и пожилых свет слабее стимулирует продукцию этого витамина. Если среди женщин белой расы до менопаузы распространенность авитаминоза D составляет 5%, то среди афроамериканок того же возраста она достигает 42%. Интенсивность солнечного излучения — важнейший фактор, определяющий продукцию витамина D в зависимости от сезона года (летом больше, чем зимой) и географической широты (в высоких широтах освещенность ниже). Обогащение витамином молока снизило частоту авитаминоза D в США, но в ряде стран не следуют этой практике. Однако даже в США авитаминоз D встречается у детей, матери которых придерживаются вегетарианской диеты и не потребляют молочных продуктов, а к 2-летнему возрасту не переводят детей на питание обогащенным молоком. Содержание витамина D в грудном молоке невелико, но витаминные добавки могут увеличить его. Всасывание витамина D снижено при различных заболеваниях тонкой кишки, поджелудочной железы и желчных путей, а также у больных, перенесших частичную гастрэктомию или операции на кишечнике.

Клинические проявления

Клинические проявления авитаминоза D подробнее рассматриваются в разделе, посвященном остеомаляции и рахиту. Авитаминоз D следует подозревать при жалобах на сонливость, слабость проксимальных мышц и боли в костях на фоне сниженного уровня кальция и фосфата в сыворотке и низкой экскреции кальция с мочой. Диагностическим признаком является низкое содержание 25(OH)D в сыворотке. Уровень $1,25(OH)_2D$ часто остается нормальным, отражая повышенную активность 1-гидроксилазы, которая сохраняет чувствительность к возрастающей концентрации ПТГ и сдвигам в минеральном обмене.

Лечение

Цель лечения авитаминоза D заключается в нормализации клинических, биохимических и рентгенологических изменений. Следует проявлять осторожность, чтобы не спровоцировать развития гиперкальциемии, гиперфосфатемии, гиперкальциурии, нефролитиаза или метастатического кальциноза. Это требует тщательного наблюдения за состоянием больного. По мере заживления костных повреждений и улучшения общего состояния больных необходимо снижать дозы витамина D, кальция или фосфата. При простой нехватке витамина D в пище достаточно в течение нескольких месяцев ежедневно добавлять к диете 2000–4000 единиц этого витамина, а затем перейти на прием заместительных доз (до 800 единиц в день). При нарушении всасывания витамина обычно необходимы большие дозы (25 000–100 000 единиц в день или 1–3 раза в неделю). Целесообразнее использовать 25(OH)D, который всасывается лучше. $1,25(OH)_2D$ — неподходящее средство для лечения авитаминоза D, поскольку для исправления костных дефектов при рахите необходимы, вероятно, другие метаболиты этого витамина. Прием витамина D должен дополняться ежедневным потреблением 1–3 г элементарного кальция. Особого внимания требуют больные с авитаминозом D, у которых повышен уровень ПТГ, поскольку длительная недостаточность витамина приводит к некоторой автономии околощитовидных желез. Быстрое восполнение дефицита кальция и витамина D в таких условиях может вызывать гиперкальциемию и гиперкальциурию. Перечень имеющихся метаболитов и аналогов витамина D и показания к их клиническому применению приведены в табл. 19.2.

4. Витамин D-зависимый рахит (ВDЗР) типа I

ВDЗР типа I (называемый также псевдовитамин D-дефицитным рахитом) является редким аутосомно-рецессивным заболеванием, при котором рахит регистрируется на фоне низкого уровня $1,25(OH)_2D$, но нормального содержания 25(OH)D. Заболевание обусловлено мутациями гена 1-гидроксилазы 25(OH)D, лишающими фермент активности. ВDЗР типа I проявляется только при дефектах обоих аллелей этого гена. Лечение требует введения фармакологических доз витамина D или (лучше) физиологических доз кальцитриола.

5. Витамин D-зависимый рахит типа II

ВDЗР типа II (называемый также наследственным $1,25(OH)_2D$-резистентным рахитом) — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, при котором рахит (сходным с таковым при авитаминозе D) проявляется в детском возрасте. У многих больных имеется также алопеция, нехарактерная для авитаминоза D. От последнего ВDЗР типа II отличает также очень высокий уровень $1,25(OH)_2D$ в сыворотке. В основе этого заболевания лежат инактивирующие мутации гена PBD. Тяжесть ВDЗР типа II может зависеть от их локализации. Лечение большими дозами кальцитриола и кальция приводит к частичной или полной ремиссии заболевания. На экспериментальной модели ВDЗР типа II (инактивация или нокаут обоих аллелей гена PBD) показано, что костные нарушения поддаются коррекции большими количествами кальция и фосфата в рационе, хотя облысение сохраняется. Таким образом, в эпидермисе и волосяных фолликулах PBD может играть иную роль, чем в кишечнике и костной ткани.

6. Другие состояния, сопровождающиеся гипокальциемией

При гипоальбуминемии общее содержание кальция в сыворотке снижается за счет его связанной фракции, но концентрация ионизированного кальция не меняется. Уровень ионизированного кальция можно определять прямо или (при гипоальбуминемии) ориентироваться на скорректированный уровень общего кальция, который равен измеренному его уровню (мг%) + 0,8 × [4 — измеренный уровень альбумина (г%)].

Так, при содержании кальция в сыворотке 7,8 мг% и уровне альбумина 2 г% скорректированная концентрация кальция будет равна 7,8 + 0,8 × (4–2), или 9,4 мг%.

При ряде расстройств острая гипокальциемия развивается даже на фоне сохранных гомеостатических механизмов просто потому, что последние не справляются с возникающими сдвигами. Так, острая гиперфосфатемия вследствие рабдомиолиза или распада опухоли (особенно в условиях почечной недостаточности) может сопровождаться резким снижением концентрации кальция в сыворотке с появлением симптомов гипокальциемии. Переливание больших объемов цитратной крови вызывает острую гипокальциемию из-за образования цитрата кальция. В этих случаях преимущественно снижается уровень именно ионизированного кальция. Грозным признаком является гипокальциемия при остром панкреатите, обусловленная связыванием кальция жирными кислотами, образующимися под действием панкреатических липаз. Гипокальциемия может быть результатом слишком быстрой минерализации костей, как при «синдроме голодных костей» (см. выше) или обширных метастазах рака предстательной железы.

ЛЕЧЕНИЕ ГИПОКАЛЬЦИЕМИИ

Острая гипокальциемия

При тетании внутривенно вводят хлорид (272 мг кальция в 10 мл), глюконат (90 мг в 10 мл) или глюцептат кальция (90 мг в 10 мл). За несколько минут вводят около 200 мг элементарного кальция. При появлении стридора необходимо освободить дыхательные пути. Одновременно кальций и быстродействующие препараты витамина D начинают вводить внутрь. До начала их действия количество внутривенно вводимого кальция можно доводить до 400–1000 мг в сутки. Кальций раздражает стенки вен, и его лучше вводить в крупную вену или через центральный венозный катетер.

Хроническая гипокальциемия

Задача терапии заключается в устранении симптомов и поддержании концентрации ионизированного кальция в сыворотке на уровне 8,5–9,2 мг%. При меньшей его концентрации у больного могут сохраняться клинические симптомы, а со временем (если одновременно повышен уровень фосфата) развиться катаракта. Приближение уровня кальция к верхней границе нормы может сопровождаться выраженной кальциурией из-за выпадения эффекта ПТГ, снижающего экскрецию кальция. В результате возникает риск нефролитиаза, нефрокальциноза и хронической почечной недостаточности. Кроме того, в таких условиях возрастает опасность передозировки лечебных средств и появления симптомов гиперкальциемии.

Основу лечения хронической гипокальциемии составляют кальций и витамин D. Кальций назначают внутрь из расчета 1,5–3 г элементарного кальция в день. Столь большие дозы кальция позволяют снизить необходимые количества витамина D и быстро нормализовать содержание кальция в сыворотке, если от витамина D приходится отказаться из-за появления токсических симптомов. В продаже существует множество препаратов кальция, а также быстродействующие (кальцитриол) и очень длительно действующие препараты (эргокальциферол) витамина D (см. табл. 19.2). Эргокальциферол — наиболее дешевое средство, и, кроме того, большинству больных легко соблюдать схему его приема. Однако он постепенно накапливается в организме и может вызывать симптомы отравления. К добавлению других средств, влияющих на метаболизм кальция, следует относиться с сугубой осторожностью. Тиазидные диуретики,

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

например, снижают экскрецию кальция с мочой и могут вызвать тяжелую гиперкальциемию в тех случаях, когда адаптивные механизмы не работают и уровень кальция в сыворотке зависит только от его экскреции. Подобно этому, интеркуррентные заболевания, нарушающие функцию почек (и тем самым экскрецию кальция), могут приводить к резкому повышению уровня кальция в сыворотке у больных, получающих большие дозы витамина D. Быстродействующие препараты витамина менее опасны в этом отношении, но более дороги и требуют более частых коррекций дозы.

СТРОЕНИЕ И ОБНОВЛЕНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ

ФУНКЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ

Кости выполняют четыре основные функции:

1. Они обеспечивают прочность конечностей и полостей тела, содержащих жизненно важные органы. При заболеваниях, ослабляющих или нарушающих структуру скелета, невозможно поддерживать прямую осанку, и возникают нарушения внутренних органов. Примером является сердечно-легочная недостаточность, развивающаяся у больных с выраженным кифозом из-за компрессионных переломов позвонков.
2. Кости необходимы для движений, поскольку формируют эффективные рычаги и места прикрепления мышц. Деформация костей «портит» эти рычаги, что приводит к тяжелым нарушениям походки.
3. Кости служат крупным резервуаром ионов, откуда организм черпает необходимые для жизни кальций, фосфор, магний и натрий при невозможности получения их из внешней среды.
4. В костях содержится система кроветворения. Все больше данных свидетельствуют о трофических связях между стромальными клетками кости и элементами кроветворения.

СТРОЕНИЕ КОСТИ

Строение кости обеспечивает идеальное равновесие ее твердости и эластичности. Кость достаточно тверда, чтобы противостоять внешним воздействиям, хотя плохо минерализованная кость хрупка и подвержена переломам. В то же время кость должна быть достаточно легкой, чтобы смещаться при сокращениях мышц. Длинные трубчатые кости построены в основном из компактного вещества (плотно упакованных слоев минерализованного коллагена), придающего ткани твердость (рис. 19.20). Трабекулярные кости на поперечном срезе выглядят губчатыми, что придает им прочность и эластичность. Губчатое вещество составляет основную часть позвоночника. Заболевания, сопровождающиеся нарушением строения или уменьшением массы компактного вещества кости, приводят к переломам длинных костей, а те, при которых страдает губчатое вещество, — к переломам позвонков. Переломы длинных костей возможны и в случаях дефектов губчатого вещества.

Две трети веса костей приходится на минеральные вещества, а остальное — на воду и коллаген I типа. К неколлагеновым белкам костного матрикса относятся протеогликаны, белки, содержащие γ-карбоксиглутамат, гликопротеин остеонектин, фосфопротеин остеопонтин и факторы роста. В костной ткани присутствует также небольшое количество липидов.

Минералы кости

Кость содержит минеральные вещества в двух формах. Основная форма — кристаллы гидроксиапатита различной зрелости. Остальные — аморфные соли фосфата кальция с меньшим, чем в чистом гидроксиапатите, отношением кальция к фосфату. Эти соли локализованы в участках активного формирования костной ткани и в большем количестве присутствуют в молодой кости.

Костные клетки

Кость состоит из клеток трех типов: остеобластов, остеоцитов и остеокластов.

А. Остеобласты

Остеобласты — основные костеобразующие клетки. Их предшественниками являются мезенхимальные клетки костного мозга, которые в процессе дифференцировки начинают экспрессировать рецепторы ПТГ и витамина D, щелочную фосфатазу (выделяемую во внеклеточную среду), а также белки костного матрикса (коллаген I типа, остеокальцин, остеопонтин и др.). Зрелые остеобласты перемещаются к поверхности кости, где выстилают участки новообразования костной ткани, располагаясь под костным матриксом (остеоидом) и вызывая его минерализацию (рис. 19.21) — отложение кристаллов гидроксиапатита на слоях коллагена. В результате формируется пластинчатая костная ткань. Минерализация требует присутствия достаточного количества кальция и фосфата во внеклеточной жидкости, равно как и щелочной фосфатазы, которая секретируется активными остеобластами. Некоторые «стареющие» остеобласты уплощаются, превращаясь в неактивные клетки, выстилающие поверхность трабекул, другие — погружаются в компактное вещество кости, превращаясь в остеоциты, а третьи — подвергаются апоптозу.

Б. Остеоциты

Остеобласты, остающиеся в компактном веществе кости в ходе ее обновления, превращаются в остеоциты. Их способность к синтезу белка резко падает, но в клетках появляется множество отростков (канальцев), тянущихся за пределы полости резорбции (лакуны) и соединяющихся с капиллярами, отростками других остеоцитов данной костной единицы (остеона) и отростками поверхностных остеобластов (см. рис. 19.20). Считается, что

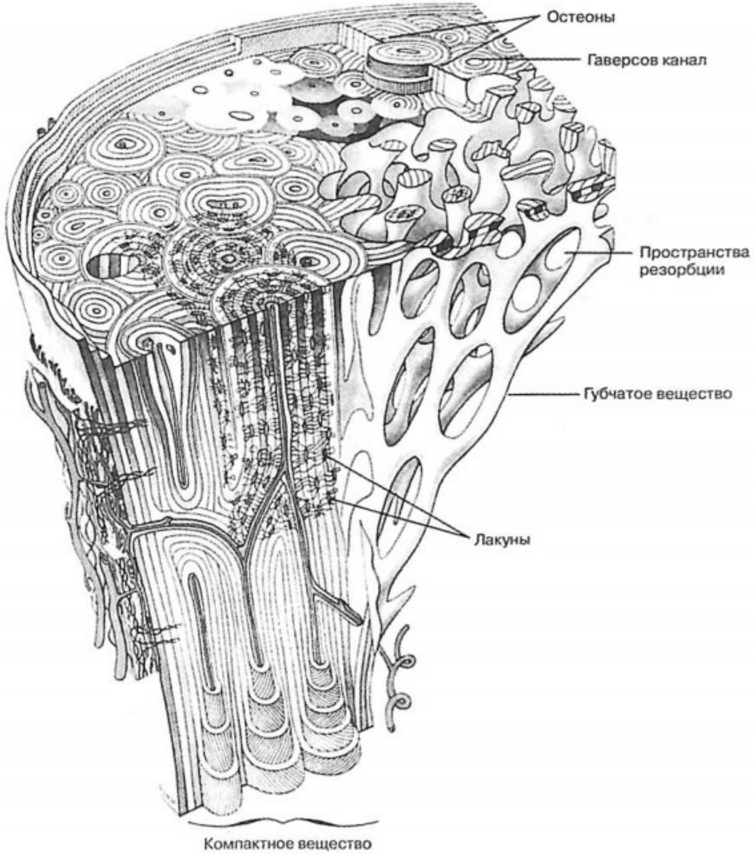


Рис. 19.20. Схема микроструктуры зрелой кости на поперечном (вверху) и продольном разрезе. Видны участки компактного и губчатого вещества. (*Gray's Anatomy*, 35[th] ed. Warwick R., Williams P.L. [editors]. Longman, 1973. Воспроизведено с разрешения.)

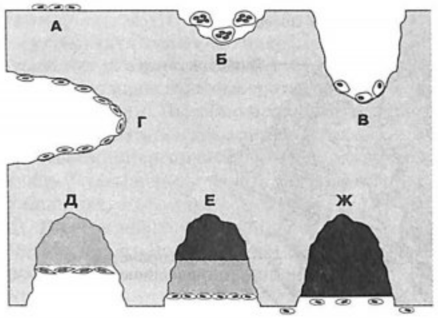


Рис. 19.21. Цикл обновления кости. ***А:*** Поверхность трабекулы в покое. ***Б:*** Многоядерные остеокласты резорбируют кость на глубину около 20 мкм. ***В:*** Макрофаги углубляют полость резорбции примерно до 60 мкм. ***Г:*** Поступление предшественников остеобластов в основание полости резорбции. ***Д:*** Секреция остеобластами нового матрикса (серая зона). ***Е:*** Продолжение секреции матрикса и начало обызвествления (черная зона). ***Ж:*** Продолжение минерализации нового матрикса. Кость восстанавливает исходное состояние, но сохраняет небольшой дефицит своей массы

остеоциты формируют синцитий, обеспечивающий перемещение минералов с костной поверхности, и, кроме того, играют роль сенсоров механической нагрузки, генерирующих основной сигнал к формированию и обновлению костной ткани.

В. Остеокласты

Остеокласты — гигантские многоядерные клетки, специализирующиеся на резорбции костной ткани. Они происходят от кроветворных клеток и больше не делятся. Образование остеокластов стимулируется остеобластами, которые своей поверхностной молекулой **RANKL** взаимодействуют с рецептором-активатором ядерного фактора каппа-В (RANK) на поверхности предшественников и зрелых остеокластов (рис. 19.22). Остеобласты выделяют также **макрофагальный колониестимулирующий фактор-1** (М-КСФ-1), усиливающий действие RANKL на остеокластогенез. Кроме того, остеобласты и другие клетки продуцируют «ложный» рецептор **остеопротегерин** (ОПГ), который связывается с RANKL и блокирует его действие. ПТГ и $1{,}25(OH)_2D$ (как и цитокины ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-11) стимулируют синтез RANKL в остеобластах. ФНО потенцирует стимулирующее действие RANKL на остеокластогенез, а ИФНγ блокирует этот процесс, действуя непосредственно на остеокласты.

Подвижные остеокласты окружают участок поверхности кости плотным кольцом, и прилегающая к кости их мембрана складывается в особую структуру, называемую **гофрированной каемкой** (рис. 19.23). Гофрированная каемка является отдельной органеллой, но действует как гигантская лизосома, которая растворяет и разрушает костный матрикс, секретируя кислоту и протеазы (преимущественно катепсин К). Пептиды коллагена, образующиеся в результате резорбции кости, содержат пиридинолиновые структуры, по уровню которых в моче можно судить об интенсивности костной резорбции. Таким образом, резорбция кости зависит от скорости созревания остеокластов и активности их зрелых форм. На зрелых остеокластах имеются рецепторы кальцитонина, но не ПТГ или витамина D.

ОБНОВЛЕНИЕ КОСТИ

Обновление кости — это непрерывный процесс разрушения и образования костной ткани, продолжающийся всю жизнь. В детстве и подростковом возрасте обновление костей протекает с высокой скоростью, но количественно преобладает процесс костеобразования и увеличения костной массы.

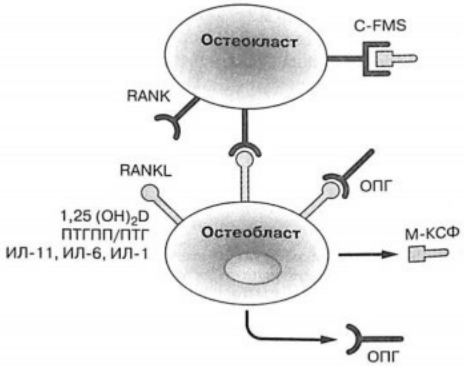


Рис. 19.22. Регуляция образования и активности остеокластов. Взаимодействие поверхностной молекулы остеобластов RANKL с RANK на остеокластах стимулирует их дифференцировку и активность. Секретируемый остеобластами М-КСФ, взаимодействуя со своим рецептором (C-FMS) на остеокластах, усиливает этот процесс, тогда как ОПГ (также секретируемый остеобластами), связываясь с RANKL, блокирует его. Экспрессия RANKL стимулируется $1{,}25(OH)_2D$, ПТГПП/ПТГ и цитокинами ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-11

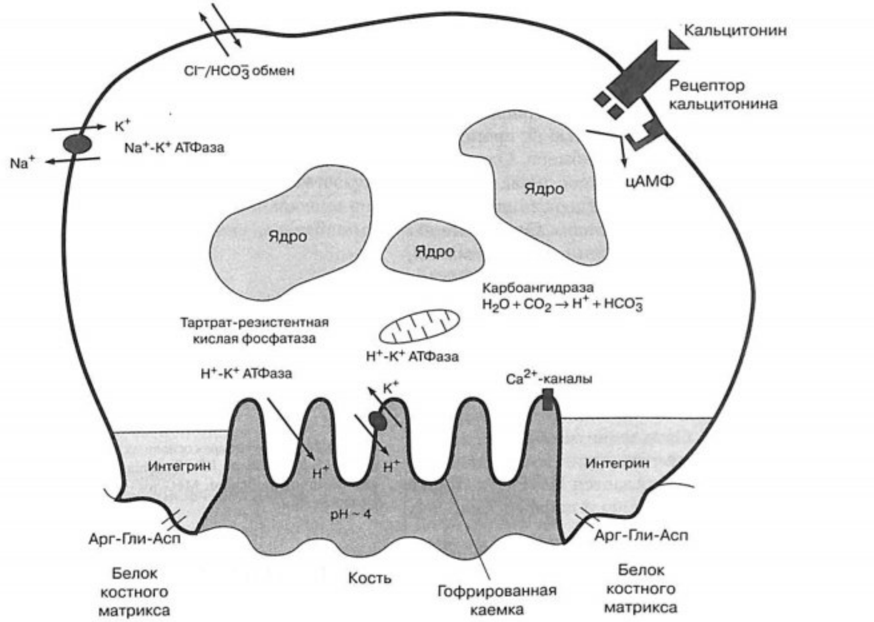


Рис. 19.23. Резорбция кости остеокластами. Остеокласт прикрепляется к поверхности кости посредством связывания интегрина с белками костного матрикса (последовательностями Арг-Гли-Асп остеопонтина). При достаточном связывании интегрина образуется замкнутое пространство. Складки плазматической мембраны остеокласта образуют гофрированную каемку, а секреция в замкнутое пространство кислоты и ферментов придает этому пространству свойства «внеклеточной лизосомы». (*Felif H., Baxter J.D., Frohman L.A.* [editors]: Endocrinology and Metabolism 3th ed. McGraw-Hill, 1995. Воспроизведено с разрешения.)

После того как костная масса достигает максимума, начинают преобладать процессы, определяющие динамику костной массы на протяжении остальной жизни. Обновление происходит на отдельных участках костной поверхности по всему скелету (см. рис. 19.21). В норме около 90% поверхности костей находится в покое, будучи покрытой тонким слоем клеток. В ответ на физические или биохимические сигналы клетки-предшественницы костного мозга мигрируют к определенным местам костной поверхности, где сливаются, образуя многоядерные остеокласты, которые «выедают» в кости полость.

Обновление компактного вещества кости начинается изнутри конической полости, продолжающейся в туннель (рис. 19.24). В этот туннель наползают остеобласты, формирующие цилиндр новой кости и постепенно сужающие туннель, пока не остается узкий гаверсов канал, через который питаются оставшиеся в виде остеоцитов клетки. Кость, образованная в одной конической полости, носит название остеона (см. рис. 19.20).

При резорбции губчатого вещества образуется зубчатый участок костной поверхности, называемый гаушиповой лакуной. Через 2–3 месяца фаза резорбции завершается, оставляя после себя полость глубиной около 60 мкм, в основание которой врастают предшественники остеобластов из стромы костного мозга. Эти клетки приобретают фенотип остеобластов, т.е. начинают секретировать такие костные белки, как щелочная фосфатаза, остеопонтин и остеокальцин, и постепенно замещают резорбированную кость новым костным матриксом. Когда новообразованный остеоид достигает толщины примерно в 20 мкм, начинается минерализация. Весь цикл обновления кости в норме продолжается около 6 месяцев (см. рис. 19.21).

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

Этот процесс не нуждается в гормональных влияниях, за тем лишь исключением, что $1,25(OH)_2D$ поддерживает всасывание минеральных веществ в кишечнике и тем самым обеспечивает обновляющуюся кость кальцием и фосфором. Например, при гипопаратиреозе с костной тканью не происходит ничего, кроме замедления ее обмена. Однако системные гормоны используют кости как источник минеральных веществ для поддержания постоянства внеклеточного уровня кальция. Одновременно с этим происходит восполнение костной массы. Например, когда ПТГ активирует резорбцию кости (для коррекции гипокальциемии), усиливаются и процессы новообразования костной ткани, направленные на восполнение ее массы. Роль остеобластов в регуляции активности остеокластов изучена довольно подробно, но механизм «привлечения» остеобластов к очагам костной резорбции остается неясным. Одна из возможностей заключается в том, что при резорбции костей из костного матрикса высвобождается ИФР-1, который стимулирует пролиферацию и дифференцировку остеобластов.

Резорбированная кость восполняется не полностью, и по завершении каждого цикла обновления сохраняется некоторый дефицит костной массы. В течение жизни дефицит увеличивается, что определяет хорошо известный феномен возрастного уменьшения костной массы. Этот процесс начинается вскоре после прекращения роста тела. Различные воздействия (нарушения питания, гормоны и лекарственные вещества) влияют на костный обмен общим путем — через изменение скорости обновления костной ткани, но разными механизмами. Изменения гормональной среды (гипертиреоз, гиперпаратиреоз, гипервитаминоз D) обычно увеличивают число очагов обновления. Другие факторы (высокие дозы глюкокортикоидов или этанол) нарушают активность остеобластов. Эстрогены или недостаточность андрогенов увеличивают активность остеокластов. В любое данное время существует транзиторный дефицит костной массы, называемый «пространством обновления», т. е. еще незаполненный участок костной резорбции. В ответ на любой стимул, меняющий исходное количество участков обновления («единиц обновления»), пространство обновления либо увеличивается, либо уменьшается, пока не установится новое равновесие. Это проявляется увеличением или снижением костной массы.

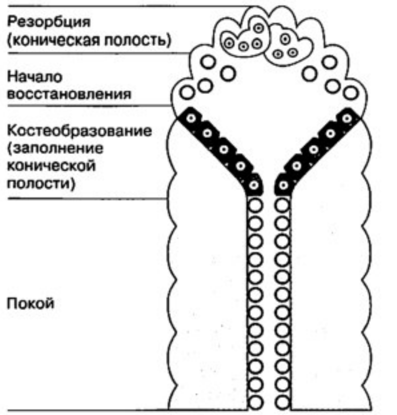


Рис. 19.24. Схема четырех основных этапов формирования новой кости. (*Felif H., Baxter J.D., Frohman L.A.* [editors]: Endocrinology and Metabolism 3th ed. McGraw-Hill, 1995. Воспроизведено с разрешения.)

ОСТЕОПОРОЗ

Остеопороз характеризуется снижением костной массы и нарушением микроструктуры костей, в результате чего даже малейшие травмы вызывают переломы. «Первичным остеопорозом» называют снижение костной массы и переломы у женщин в постменопаузе (постменопаузальный остеопороз) или у пожилых мужчин и женщин, когда эти явления связаны с возрастными факторами. «Вторичный остеопороз» означает потерю костной массы, обусловленную клиническими расстройствами, например тиреотоксикозом или гиперкортицизмом (табл. 19.8).

В западных странах переломы костей вследствие остеопороза являются главной проблемой здравоохранения пожилого населения. Снижение костной массы, или остеопороз, наблюдается у 50% мужчин и женщин старше 55 лет, которые, таким образом, составляют группу высокого риска в отношении переломов. В любом возрасте связанные с остеопорозом переломы у женщин возникают вдвое чаще, чем у мужчин. Это определяется половыми различиями в свойствах костей, равно как и практически неизбежной потерей костной массы в период менопаузы. Поэтому переломы у пожилых мужчин не следует считать обычным явлением (рис. 19.25).

Смертность в течение первого года после перелома шейки бедра среди женщин белой расы составляет 12–20%. В 30% случаев такие переломы наблюдаются у мужчин, у которых они приводят к смерти еще чаще. Ежегодно на помощь больным с переломами только шейки бедра расходуются миллиарды долларов. Тяжелые последствия имеют также деформации позвоночника, вызывающие хроническую боль в спине и депрессию, ограничивающие повседневную активность и грозящие дальнейшими переломами позвонков.

Таблица 19.8. Причины вторичного остеопороза

Эндокринопатии
Тиреотоксикоз
Гиперпролактинемия
Первичный гиперпаратиреоз
Акромегалия
Гипогонадизм
Избыток глюкокортикоидов
Расстройства желудочно-кишечного тракта или питания
Авитаминоз D
Хронические заболевания печени
Целиакия
Мальабсорбция
Медикаментозные средства
Глюкокортикоиды
Антиандрогенная терапия агонистами гонадотропин-рилизинг гормона
Некоторые противосудорожные вещества
Передозировка тиреоидных гормонов при заместительной терапии
Прочие
Алкоголизм
Несовершенный остеогенез
Ревматоидный артрит
Миеломная болезнь
Хроническая обструктивная болезнь легких
Идиопатическая гиперкальциурия

В типичных случаях переломы из-за хрупкости костей возникают при обычных падениях. Наиболее часто ломаются тела позвонков, дистальные отделы костей предплечья и проксимальные части бедра; нередко возникают также переломы ребер и других костей. Чаще всего происходят компрессионные переломы позвонков. Примерно в трети случаев при этом возникает боль, требующая медицинской помощи, но у большинства дело ограничивается некоторым уменьшением роста и деформацией позвоночника (кифоз). Тем не менее даже бессимптомные переломы позвонков увеличивают риск последующих их переломов и смерти. Поэтому их ни в коем случае нельзя оставлять без внимания. Риск переломов определяется как состоянием скелета, так и внешними по отношению к нему факторами (табл. 19.9).

Таблица 19.9. Факторы риска переломов

Пожилой возраст
Постменопауза
Ближайшие родственники больного с переломом
Курение
Низкий вес тела
Невозможность подняться без помощи рук
Хронически низкое потребление кальция
Авитаминоз D
Сниженная физическая активность/постельный режим
Раннее выпадение эстрогенной функции
Низкий уровень тестостерона у мужчин
Деменция
Алкоголизм
Дефекты зрения
Падения в анамнезе
Низкая минеральная плотность костей

Прирост, сохранение и потеря костного вещества

Количество минеральных веществ в костной ткани в любое время у взрослого человека равно тому, которое приобретено в процессе созревания костей (пик костной массы), минус потерянное в дальнейшем. Прирост костной массы заканчивается примерно к 18 годам. Степень этого прироста во многом зависит от наследственных факторов. При одном и том же потреблении кальция у девочек-афроамериканок в костях задерживается больше кальция, чем у девочек белой расы, что частично объясняет расовые различия в массе костной ткани. К генам, ответственным за прирост костной ткани, относятся те, которые определяют размеры тела, чувствительность к гормонам и синтез костных белков, таких как коллаген I типа и трансформирующий фактор роста-β.

Недавние исследования свидетельствуют о ключевой роли **Wnt-пути** в остеобластах в определении костной массы. LRP5 (белок 5, подобный рецептору ЛПНП) вместе с так называемым frizzled-белком служат корецепторами лигандов, принадлежащих к семейству белков Wnt. Запускаемый Wnt сигнальный каскад активирует экспрессию генов в остеобластах



Рис. 19.25. Частота трех наиболее распространенных переломов при остеопорозе (лучевых костей, шейки бедра и позвонков) у мужчин и женщин в зависимости от возраста. (*Cooper C., Melton L.J. III:* Epidemiology of osteoporosis. Trend Endocrinol Metab. 1992; 314: 224. Воспроизведено с разрешения.)

и пролиферацию этих клеток. Мутации, обусловливающие конституциональную активацию LRP5, ассоциируются с большим приростом костной массы, а аутосомно-рецессивное наследование инактивирующих мутаций гена LRP5 лежит в основе синдрома «остеопороз — псевдоглиома». Эти мутации приводят к ускоренному развитию остеопороза и переломам, а также к слепоте. Таким образом, в активности остеобластов, определяющей массу костной ткани, важнейшую роль играют молекулы Wnt, LRP5 и frizzled.

К другим факторам, определяющим пик костной массы, относятся уровень половых стероидов в крови, физическая активность и питание. В подростковом возрасте максимальная задержка кальция происходит при потреблении 1300 мг кальция в сутки. Именно это количество рекомендуется в настоящее время детям в возрасте 9–18 лет. Та костная масса, которая приобретается в подростковом возрасте, составляет примерно 60% окончательной ее величины у взрослого человека. Правильное питание, адекватная физическая активность и своевременное половое развитие обеспечивают максимальную реализацию генетического потенциала роста костной массы. В редких случаях у молодых мужчин обнаруживаются мутации генов эстрогенных рецепторов или ароматазы (фермента, превращающего андрогены в эстрогены). Уровень тестостерона у таких мужчин нормален или даже повышен, но эстрадиол отсутствует или неактивен. У всех них имеет место тяжелый дефицит МПКТ и отсутствует ускорение линейного роста в период полового развития. У больных с недостаточностью ароматазы вскоре после начала эстрогенной терапии наблюдается значительный прирост костной массы.

Неполноценная диета, недостаточная физическая активность или дефицит половых гормонов снижают степень прироста костной массы в отроческие годы и тем самым уменьшают возможность компенсации будущих ее потерь. В табл. 19.10 приведен перечень состояний, снижающих пик костной массы.

Таблица 19.10. Примеры заболеваний, ассоциированных со снижением пика костной массы

Нервная анорексия
Анкилозирующий спондилит
Иммобилизация в детстве (постельный режим)
Муковисцидоз
Задержка полового развития
Аменорея, связанная с физическими нагрузками
Галактоземия
Заболевания кишечника или почек
Синдром Марфана
Несовершенный остеогенез

Костная масса, достигнув своего пика, до 35–45 лет практически не меняется (рис. 19.26). Ее сохранение зависит от тех же факторов, которые влияют на ее прирост: диеты, физической активности и половых гормонов. Недостаточность одного из этих факторов нельзя компенсировать другим. Например, у спортсменок с аменореей костная масса уменьшается, несмотря на повышенную физическую активность и дополнительный прием кальция. Сохранению костной массы угрожают также известные токсические воздействия (курение, чрезмерное потребление алкоголя и малоподвижный образ жизни), равно как системные заболевания и многие лекарственные вещества.

Остеопороз при эстрогенной недостаточности

Дефицит эстрогенов способствует обновлению костей, снимая ограничения с продукции и активности цитокинов, особенно ИЛ-6, который стимулирует пролиферацию предшественников остеокластов. Эстрадиол подавляет секрецию ИЛ-6 предшественниками остеобластов, а введение мышам антител к ИЛ-6 угнетает образование остеокластов после овариэктомии. У человека эстрадиол прямо ингибирует продукцию ИЛ-6 остеобластами, а у мышей нокаут гена ИЛ-6 предотвращает потерю костной массы после овариэктомии. Все это доказывает ключевую роль ИЛ-6 в качестве сигнала к ускорению обновления костной ткани и основного объекта действия эстрогенов на кость. Установлена также вспомогательная роль ИЛ-1 и ИЛ-11 в этом процессе. Как отмечалось выше, остеобласты стимулируют образование остеокластов через регуляторную систему RANK-RANKL-ОПГ. При дефиците эстрогенов секреция ОПГ снижается, что позволяет полностью проявиться реакции остеокластов на RANKL. В присутствии же эстрогенов локальная концентрация ОПГ возрастает, RANKL связывается с ним, и образование остеокластов тормозится. В результате процессы обновления кости замедляются.

При ускоренном обмене костной ткани возрастает поступление кальция из кости в кровь. Это несколько увеличивает концентрацию кальция, что угнетает секрецию ПТГ, приводя к повышению экскреции кальция с мочой, замедлению почечной продукции $1,25(OH)_2D$ и снижению всасывания кальция в кишечнике. После менопаузы из-за выпадения функции яичников суточные потери кальция увеличиваются с 20 до примерно 60 мг, отражая преобладание резорбции кости над ее образованием. За 10 лет теряется около 13% исходного количества кальция организма (1000 г), что эквивалентно стандартному отклонению от средней МПКТ и приводит к 2–3-кратному увеличению риска переломов (см. рис. 19.26). За 5 лет после менопаузы женщина, не получающая заместительной эстрогенной терапии, теряет 5–8% своей костной массы. Для компенсации этих потерь за счет одной только диеты пришлось бы увеличивать суточное потребление кальция с 1000 до примерно 1500 мг. Однако таким

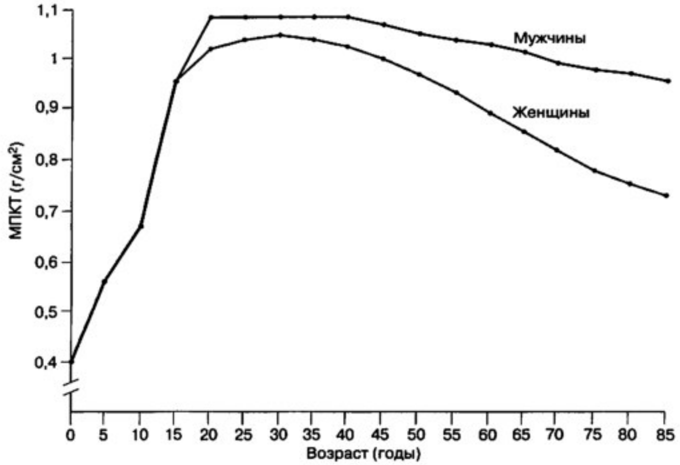


Рис. 19.26. Средняя МПКТ (по данным DXA) у мужчин (верхняя кривая) и женщин (нижняя кривая) белой расы в возрасте от 5 до 85 лет. (*Southard R.N. et al.:* Bone mass in healthy children: measurement with quantitative DXA. Radioilogy. 1991: 179: 735; и *Kelly T.L.* Bone mineral reference databases for American men and women. J Bone Miner Res. 1990: 5 [Suppl 2]: 702. Любезно предоставлено Hologic, Inc.)

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

путем можно замедлить, но не полностью предотвратить развитие остеопороза после менопаузы.

Уменьшение костной массы с возрастом

Ослабление функций почек и кишечника при старении сказывается на общем обмене кальция в организме. Наряду со снижением продукции витамина D в коже, уменьшается способность почек превращать 25(OH)D в $1,25(OH)_2D$. В результате нарушается всасывание кальция в кишечнике, несколько снижается уровень ионизированного кальция в сыворотке и компенсаторно возрастает секреция ПТГ. ПТГ нормализует концентрацию кальция в крови за счет увеличения числа «единиц обновления» кости. Однако в силу неэффективности процесса обновления потеря костной массы ускоряется. Противодействовать этому трудно, хотя путем увеличения потребления кальция (до 1500 мг в день) и витамина D (до 400–800 единиц в день) можно устранить стимул к секреции ПТГ.

Диагностика остеопороза

У больных с хроническими переломами диагностика остеопороза не требует специальных исследований (рис. 19.27), но для выявления лиц с высоким риском переломов необходимо оценивать МПКТ. Учитывая тяжелые последствия переломов, диагностика остеопороза еще до их возникновения приобретает особую важность. Для этого можно воспользоваться рядом методов, но наибольшую точность измерения МПКТ в разных местах и наименьшую лучевую нагрузку на больного обеспечивает DXA. Согласно современным рекомендациям, у всех женщин старше 65 лет следует проводить денситометрию костей. Более молодым денситометрия костей рекомендуется при наличии факторов риска переломов, но точный срок начала таких исследований после менопаузы не установлен. Некоторые специалисты рекомендуют проводить денситометрию костей и мужчинам старше 70 лет.

МПКТ — очень надежный показатель риска переломов. На каждое стандартное отклонение от средней величины МПКТ для человека в возрасте пика костной массы риск переломов возрастает примерно вдвое. Снижение МПКТ отдельных костей позволяет предвидеть переломы именно в данном месте, но общий риск переломов можно оценить, измеряя МПКТ в любом месте. На основании данных, полученных при исследовании женщин белой расы после менопаузы, ВОЗ предложила абсолютный стандарт МПКТ для диагностики остеопороза. Согласно предложенному критерию, **остеопороз** имеет место у человека, у которого МПКТ на 2,5 или более стандартных отклонений ниже средней для него в возрасте пика костной массы. При меньшем снижении МПКТ (от −1,0 до −2,5 стандартных отклонений) следует говорить об **остеопении**. Такой поход к диагностике все же оставляет много вопросов, особенно в отношении мужчин, молодых лиц и представителей других рас. У пожилых мужчин риск переломов при снижении МПКТ на каждое стандартное отклонение от средней, по-видимому, не отличается от такового у пожилых женщин. Несмотря на отсутствие четких рекомендаций и немногочисленность длительных наблюдений, большинство специалистов считают, что снижение МПКТ больше чем на 2 стандартных отклонения от средней для нормального населения того же возраста, указывает на низкую МПКТ у молодого человека. Однако величину МПКТ у молодых людей следует трактовать с учетом конкретной клинической ситуации и наличия других факторов риска переломов. Нельзя полагаться только на абсолютную величину МПКТ, игнорируя роль других факторов, определяющих хрупкость костей. Такие факторы включают размеры и геометрию костей, равно как и качественные характеристики костного матрикса и минерального состава кости. Поэтому основная ценность результатов денситометрии костей состоит не в диагностике остеопороза как такового, а в оценке риска переломов. Решение о необходимости терапии лиц с низкой МПКТ должно приниматься с учетом других факторов риска переломов — возраста, веса тела, приема глюкокортикоидов, а также курения и потребления алкоголя. В настоящее время разрабатывается модель с включением МПКТ в небольшой перечень факторов риска, позволяющий оценивать риск переломов у данного человека в ближайшие 10 лет. По завершении этой работы придется решать, при какой величине 10-летнего риска переломов нужно проводить лечение.

ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОПОРОЗА

Согласно рекомендациям ВОЗ, фармакотерапию остеопороза у женщин в постменопаузе следует проводить в тех случаях, когда плотность кости на 2,5 стандартных отклонений ниже стандартной величины. При МПКТ выше этого уровня необходимость лечения остается спорной. Анализ соотношения затрат и эффективности показывает,

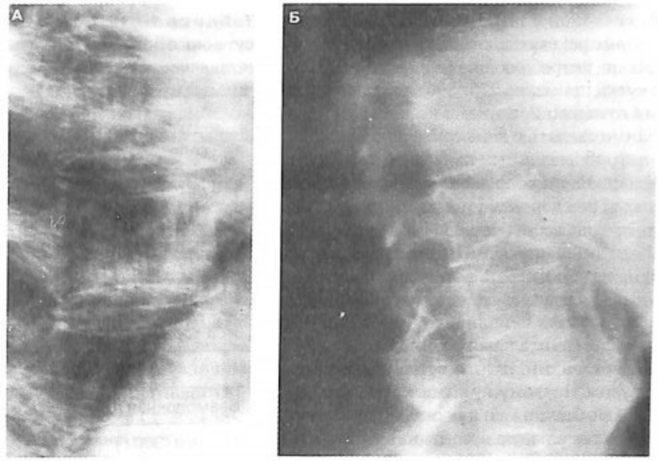


Рис. 19.27. ***А:*** Рентгенограмма грудного позвонка у женщины с остеопорозом. Обратите внимание на относительную сохранность вертикальных и отсутствие горизонтальных трабекул. ***Б:*** Боковой снимок поясничного отдела позвоночника у женщины с постменопаузальным остеопорозом. Обратите внимание на повышенную плотность верхнего и нижнего краев позвонков, выраженную деминерализацию их тел и центральную компрессию суставных поверхностей межпозвоночными дисками. (Любезно предоставлено д-ром G. Gordan.)

что при МПКТ на 1,5–2,0 стандартных отклонения ниже средней начинать лечение целесообразно. Клиницист должен решать этот вопрос в каждом отдельном случае, учитывая не только МПКТ, но и другие факторы риска переломов.

Для профилактики и лечения остеопороза используются средства, которые либо тормозят резорбцию костей, замедляя тем самым потерю костной массы, либо стимулируют костеобразование (табл. 19.11). Однако поскольку эти процессы сопряжены, средства, уменьшающие резорбцию костей, в конце концов будут замедлять и костеобразование. Поэтому в первые год — два лечения обычно устанавливается новое равновесие обоих процессов, после чего МПКТ медленно увеличивается и даже выходит на плато.

Таблица 19.11. Фармакотерапия остеопороза

Антирезорбтивные средства
Кальций
Витамин D и кальцитриол
Эстрогены
Селективные модуляторы эстрогенных рецепторов (СМЭР)
Кальцитонин
Бисфосфонаты
Костеобразующие средства
Фторид[1]
Андрогены[1]
ПТГ
Ранелант стронция[1]

[1] В США не применяются.

Антирезорбтивные средства

А. Кальций

Установлено, что у лиц 60 лет и старше добавки кальция и витамина D замедляют обмен костной ткани, увеличивают костную массу и снижают частоту переломов. Различные средства, увеличивающие МПКТ или снижающие частоту переломов, проявляют свой эффект только в отсутствие недостаточности кальция и витамина D. Таким образом, прием необходимых количеств кальция и витамина D следует считать основой профилактики и лечения остеопороза во всех случаях (табл. 19.12).

Согласно современным рекомендациям, суточное потребления кальция для подростков должно составлять 1300 мг, для взрослых моложе 50 лет — 1000 мг

и старше 50 лет — 1200 мг. При риске развития остеопороза некоторые рекомендуют увеличить эту норму до 1500 мг. Люди, потребляющие безмолочную диету, получают в сутки примерно 250–300 мг кальция. Для обеспечения нужного организму количества кальция необходимо съедать в день три—четыре порции молочных или обогащенных кальцием продуктов. В противном случае можно воспользоваться достаточно вкусными и недорогими препаратами кальция, среди которых чаще всего прописывают его кабонатные соли. Кальций выпускается также в виде соли лактата, глюконата и цитрата или гидроксиапатита. Все эти препараты всасываются примерно одинаково. Во многих случаях цена и вкус имеют большее значение, чем незначительная разница во всасывании. Карбонат кальция лучше всего всасывается из кислой среды. Поэтому при гипо- или ахлоргидрии таблетки карбоната кальция следует принимать с едой. Для максимального всасывания однократно следует принимать не более 500 мг кальция, распределяя общее его количество на несколько приемов в течение всего дня. Кальций препятствует всасыванию L-тироксина и железа, и его нужно принимать отдельно от этих препаратов.

Б. Витамин D и кальцитриол

В последние годы взгляд на обеспеченность организма витамином D претерпел существенные изменения. Хотя 10 нг/мл 25(OH)D в плазме, по-видимому, достаточно для предотвращения остеомаляции, при концентрациях ниже 25–30 нг/мл наблюдается гиперсекреция ПТГ, слабость проксимальных мышц (увеличивающая вероятность падений) и ускорение обмена костной ткани. В ряде регионов США средняя концентрация 25(OH)D у здоровых людей действительно составляет 30 нг/мл и выше, но в других (в Новой Англии и штатах, расположенных севернее Миссури) ультрафиолетовая составляющая солнечного света недостаточна для синтеза нужных количеств витамина D в коже. Среди населения этих штатов дефицит витамина D встречается очень часто, особенно у ослабленных и госпитализированных больных. Добавки витамина D (400–800 МЕ в день) в таких случаях улучшают всасывание кальция в кишечнике и подавляют секрецию ПТГ и процессы обновления костной ткани.

Иное дело — использование аналогов или метаболитов витамина D для лечения остеопороза с целью прямого подавления секреции ПТГ и обмена костной ткани, так как эти соединения непосредственно взаимодействуют с PBD на клетках околощитовидных желез. Клинический опыт применения кальцитриола неоднозначен. Его высокие его дозы создают дополнительный риск гиперкальциурии и гиперкальциемии.

Таблица 19.12. Современные рекомендации суточного потребления кальция и его пищевые источники

Дети/подростки	
1–3 года	500 мг
4–8 лет	800 мг
9–18 лет	1300 мг
Взрослые	
19–50 лет	1000 мг
> 51 года	1200 мг
Пищевые источники кальция	
Безмолочная диета	300 мг
Молоко (300 г)	300 мг
Обогащенный кальцием тофу (полчашки)	400 мг
Сыр (30 г)	250 мг
Йогурт (чашка)	300 мг
Вареные овощи (чашка)	100 мг
Обогащенные кальцием продукты	Разное содержание

В. Эстрогены

Конъюгированные эстрогены (получаемые из мочи жеребых кобыл) в дозе 0,625 мг/день увеличивают МРКТ в поясничном отделе позвоночника и проксимальной части бедра примерно на 5% и 2,5% соответственно и снижают риск переломов шейки бедра и позвонков на 35–40%. Противодействуют потере костной массы как пероральные, так и накожные препараты эстрогенов. При отмене эстрогенов потеря костной массы быстро увеличивается, и «защита» от переломов утрачивается через несколько лет, даже при длительной предшествующей эстрогенной терапии. Данные Инициативы женского здоровья, публикуемые с 2002 г., свидетельствуют о том, что эстрогенная терапия женщин в постменопаузе не предотвращает сердечно-сосудистые заболевания и ненамного (хотя и статистически значимо) увеличивает частоту рака молочных желез и венозных тромбозов. В настоящее время заместительную гормональную терапию (ЗГТ) предлагают лишь при выраженных вазомоторных эффектах эстрогенной недостаточности и при ранней менопаузе, да и то на возможно меньший срок. Снижение МПКТ больше не считается показанием к ЗГТ, поскольку существуют другие эффективные методы сохранения костной массы. У пожилых женщин, конъюгированные эстрогены в дозе 0,3 мг/день увеличивали плотность кости примерно настолько же, что и потребление достаточного количества кальция (влияние на частоту переломов не изучалось). В относительно небольших рандомизированных исследованиях с применением меньших доз эстрогенов не наблюдалось прироста частоты сосудистых осложнений или рака молочных желез. Таким образом, вопрос о возможности «защиты» костной ткани малыми дозами эстрогенов без их неблагоприятных эффектов остается открытым, причем проведение крупных клинических исследований этого вопроса вряд ли оправданно.

Г. Селективные модуляторы эстрогенных рецепторов

В последнее десятилетие были получены соединения, которые в одних тканях действуют как эстрогены, а в других — как антиэстрогены. Одним из таких средств является ралоксифен — агонист эстрогенных рецепторов в костях и печени, который не влияет на эндометрий и обладает мощным антиэстрогенным эффектом в молочных железах. Ралоксифен снижает частоту переломов позвонков при остеопорозе у пожилых женщин и одобрен FDA в качестве средства профилактики и лечения постменопаузального остеопороза.

Д. Кальцитонин

Роль эндогенного кальцитонина в кальциевом обмене остается неясной. Однако как фармакологическое средство он ингибирует резорбцию кости остеокластами. Раньше кальцитонин выпускался только для инъекций, но в настоящее время существует и аэрозольный препарат для орошения носа; для лечения постменопаузального остеопороза применяются обе формы. В дозе 200 МЕ/день кальцитонин (в форме аэрозоля) увеличивает МПКТ на 2–3% и снижает частоту переломов позвонков почти на 35%. Метаанализ результатов 14 исследований свидетельствует о значительном снижении частоты переломов позвонков и других костей при терапии кальцитонином. Кальцитонин оказывал некоторое обезболивающее влияние при острых переломах позвонков у женщин, что, вероятно, опосредовано его действием на ЦНС. Побочный эффект аэрозольного препарата сводится к небольшому насморку. Препарат для инъекций может вызывать горячие приливы, тошноту и локальные реакции в местах уколов. Поэтому чаще используют кальцитонин в форме аэрозоля.

Е. Бисфосфонаты

Бисфосфонаты жадно связываются с кристаллами гидроксиапатита, особенно на участках активного обновления костной ткани. Применяемые в настоящее время аминобисфосфонаты препятствуют пренилированию белков в остеокластах, что не только ослабляет резорбцию костей, но и вызывает апоптоз этих клеток. Для профилактики и лечения остеопороза используются три препарата этой группы: алендронат, ризедронат и ибандронат. Два из них — алендронат и ризедронат — разрешены для применения при стероидном остеопорозе у мужчин и женщин, а также при первичном остеопорозе у мужчин.

Все бисфосфонаты снижают частоту переломов позвонков почти на 50%. Для алендроната установлено также снижение частоты переломов шейки бедра на 51%, а ризедронат снижал частоту внепозвоночных переломов на 39%. Эффекты ибандроната изучены хуже. Алендронат и ризедронат вводят еженедельно, а ибандронат — 1 раз в месяц.

При приеме внутрь бисфосфонаты всасываются очень плохо (менее 1% принятой дозы). Поэтому больные должны принимать эти препараты по утрам натощак, запивая большим количеством воды, и ничего не есть в течение 30 минут после приема алендроната и ризедроната и 60 минут — после приема ибандроната. При этом следует оставаться в вертикальном положении, чтобы пилюля попала в желудок. Наиболее частый побочный эффект пероральных препаратов бисфосфонатов — раздражение пищевода. Потому-то и нужно принимать их стоя, запивая водой. Не рекомендуется использовать эти препараты при значительном снижении функции почек (клиренс креатинина < 35 мл/мин).

При болезни Педжета, а иногда и при остеопорозе внутривенно вводят памидронат. В дозе 30 мг

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

с трехмесячными интервалами этот бисфосфонат значительно увеличивал МПКТ. Влияние на частоту переломов не изучалось. Такую схему лечения используют у больных с высоким риском переломов, которые не переносят пероральной бисфосфонатной терапии. Памидронат для этой цели не получил одобрения FDA, но недавно было разрешено внутривенное введение ибандроната для лечения постменопаузального остеопороза (3 мг/3 мес.).

Разрабатываются и длительно действующие препараты бисфосфонатов. Недавно показано, что золедроновая кислота при внутривенном введении 1 раз в год снижает частоту переломов позвонков, шейки бедра и других костей на 70%, 40% и 25% соответственно.

У больных, получавших бисфосфонаты, наблюдался остеонекроз челюсти, и предупреждение о возможности такого осложнения содержится на всех упаковках этих препаратов. В большинстве случаев остеонекроз челюсти развивался после сложных стоматологических операций у больных со злокачественными опухолями, получавших бисфосфонаты внутривенно, но иногда и у больных с остеопорозом. Это осложнение трудно лечить, а дополнительные хирургические и медикаментозные вмешательства могут лишь ухудшить ситуацию.

Костеобразующие средства

А. Паратиреоидный гормон

Известно, что тяжелый первичный гиперпаратиреоз проявляется переломами, деформациями костей и болями в них. Удивительно поэтому, что введение ПТГ больным с низкой МПКТ не только увеличивает ее, но и снижает риск переломов. Однако именно об этом свидетельствует клинический опыт последних десятилетий. Деструктивный или лечебный эффект ПТГ зависит прежде всего от того, повышена ли его концентрация в крови постоянно или возрастает только периодически. При тяжелом гиперпаратиреозе высокий уровень ПТГ мало изменяется в течение суток, но в большинстве случаев легкого гиперпаратиреоза, который встречается в наши дни, концентрация ПТГ оказывается гораздо ниже, а иногда даже остается в пределах нормальных колебаний. У таких больных МПКТ поясничного отдела позвоночника обычно нормальна или повышена. Ежедневные разовые инъекции ПТГ увеличивают МПКТ как у животных, так и у человека. Убедительные данные свидетельствуют об аналогичном эффекте ПТГ в отношении МПКТ позвоночника и при остеопорозе. Согласно результатам крупного клинического исследования, проведенного среди женщин с постменопаузальным остеопорозом, рекомбинантный ПТГ (1–34) человека, вводимый в течение 21 месяца, снижает частоту переломов позвонков более чем на 60%, а внепозвоночных переломов — на 50%. У крыс, на протяжении почти всей жизни получавших ежедневные инъекции этого препарата, дозозависимо возрастала частота остеосарком. Поэтому клинические испытания ПТГ (1–34) были немедленно прекращены в ожидании заключений онкологов. Последние пришли к выводу, что развитие остеосарком у крыс не может служить доказательством аналогичного эффекта у человека, и клинические исследования возобновились. Рекомбинантный ПТГ (1–34) человека, или терипаратид, одобрен FDA для лечения остеопороза у мужчин и женщин с высоким риском переломов (т. е. при уже имеющихся переломах, наличии множественных факторов их риска или невозможности использования других средств). Продолжительность лечения не должна превышать 2 лет. В настоящее время FDA рассматривает возможность использования ПТГ (1–84) для лечения переломов. После отмены ПТГ вся приобретенная костная масса теряется за 1–2 года. Поэтому настоятельно рекомендуется после отмены ПТГ продолжать лечение бисфосфонатами, чтобы сохранить увеличенную МПКТ.

Б. Андрогены

У мужчин с гипогонадизмом тестостерон увеличивает массу костной ткани. Андрогены повышают ее и у женщин с остеопорозом, но такому лечению часто препятствуют вирилизирующие побочные эффекты. Их можно избежать, вводя женщинам внутримышечно по 50 мг нандролона деканоата каждые 3 недели с прогестагеном норэтистероном ацетатом. Влияние этих средств на частоту переломов исследовано хуже.

Нефармакологические подходы к лечению остеопороза

Повседневное ведение больных с остеопорозом включает и подходы, непосредственно не связанные с воздействием на кости. К ним относятся устранение депрессии и болей, правильное питание, физические нагрузки, профилактика падений и травм, а также помощь больным в организации особого образа жизни.

Что касается физических нагрузок, то от них часто отказываются, опасаясь дополнительных травм. Однако полный покой увеличивает потерю костной массы и риск переломов, тогда как повышение силы мышц, особенно разгибателей спины, ослабляет боли и расширяет физические возможности больного. Большинство ослабленных женщин могут заниматься физкультурой под наблюдением опытного физиотерапевта.

Рандомизированные исследования показывают, что поднятие тяжестей и упражнения на сопротивление увеличивают МПКТ примерно на 1% в год. После прекращения занятий этот прирост теряется.

Крайне важно избегать падений, которые являются основной причиной переломов шейки бедра. Сопутствующая старению слабость мышц, естественно, увеличивает вероятность падений. Весовые нагрузки увеличивают мышечную силу даже у очень пожилых мужчин и женщин, а укрепление мышц ног снижает риск падений и тем самым переломов шейки бедра, даже если и не увеличивают МПКТ.

Следует обращать внимание на удобную обувь и устройство перил при входе в дом и в бассейн, ночное освещение и отсутствие препятствий для перемещения по дому. При неуверенной походке нужно пользоваться тростью и другими приспособлениями для ходьбы. Врачам часто приходится преодолевать сопротивление больных, но все эти меры могут спасти их жизнь. Следует по возможности увеличивать остроту зрения больных. Снять напряжение со спинных мышц помогают корсеты. Иногда рекомендуют ношение металлических шин, но они дороги и неудобны, и большинство больных в конце концов отказывается от них. Необходимо устранять такие факторы риска переломов, как боль и депрессия, и следить за применением средств, которые могут ослаблять внимание больных, оказывая седативное или гипотензивное действие.

СТЕРОИДНЫЙ ОСТЕОПОРОЗ

У детей хронический прием глюкокортикоидов нарушает рост скелета. При этом костная масса не только не увеличивается, но иногда и снижается. У взрослых глюкокортикоидная терапия уже через несколько месяцев приводит к значительному уменьшению МПКТ. Особенно страдают губчатые кости. Потеря костной массы может достигать 40%, и при длительной глюкокортикоидной терапии переломы возникают примерно у половины больных. Хрупкость костей — не единственная причина возрастания риска переломов, поскольку глюкокортикоиды (как и заболевания, по поводу которых они назначены) снижают силу мышц, что само по себе увеличивает вероятность падений.

Стероидный остеопороз развивается, как правило, при системном введении глюкокортикоидов в дозах, превышающих 5 мг/сутки преднизолона или эквивалентных средств. Периодическое кратковременное использование этих препаратов (например, при аллергическом контактном дерматите), по-видимому, не сказывается на состоянии костей. Не изменяют МПКТ и большинство ингаляционных препаратов стероидов, так как они практически не всасываются в кровь. Однако при чрезмерном их применении они могут поступать в кровь в количествах, угнетающих гипоталамо-гипофизарную систему, и вызывать потерю костной массы. У больных с надпочечниковой недостаточностью, получающих поддерживающие дозы гидрокортизона (около 20 мг/сутки), риск переломов не увеличен. Тем не менее, как показывают точные измерения скорости продукции стероидов у здорового человека, поддерживающие дозы гидрокортизона должны быть ниже (примерно 15 мг/сутки), чем рекомендовалось раньше (около 30 мг/сутки). У больных, продолжающих получать гидрокортизон в соответствии с прежними рекомендациями, риск потери костной массы может быть повышен.

Патофизиология

Глюкокортикоиды влияют на минеральный обмен, изменяя состояние почек, кишечника и костной ткани.

А. Почечные потери кальция

Уже через несколько дней после начала глюкокортикоидной терапии непосредственное угнетение реабсорбции кальция в почечных канальцах приводит к гиперкальциурии, которая усиливается при чрезмерном потреблении натрия и уменьшается под влиянием тиазидных диуретиков.

Б. Кишечные потери кальция

Высокие дозы глюкокортикоидов угнетают всасывание кальция в кишечнике и снижают концентрацию ионизированного кальция в плазме. Компенсаторно возрастающая при этом секреция ПТГ восстанавливает уровень ионизированного кальция за счет усиления реабсорбции кальция в почечных канальцах и его высвобождения

из костей. Однако еще никому не удавалось обнаружить повышения концентрации ПТГ у больных, получающих стероиды. Возможно, речь идет об усилении не столько секреции, сколько эффективности влияния ПТГ на почки и костную ткань. Не показано также влияние глюкокортикоидов на продукцию, распад и концентрацию в крови метаболитов витамина D, т. е. действие стероидов на всасывание кальция в кишечнике, по-видимому, не зависит от этого витамина.

В. Потери костной ткани

Влияние глюкокортикоидов на кости опосредовано рядом механизмов. У мышей они непосредственно усиливают резорбцию кости остеокластами. Кроме того, они ингибируют созревание и активность остеобластов. Недавно показано, что под их влиянием стволовые клетки дифференцируются не в остеобласты, а в другие клетки, преимущественно адипоциты. Глюкокортикоиды усиливают также апоптоз остеобластов и остеоцитов. Длительный прием глюкокортикоидов угнетает костеобразование. Высокие их дозы подавляют также секрецию гонадотропинов и индуцируют гипогонадизм у мужчин и женщин. Поэтому одной из причин потери костной массы у больных, получающих глюкокортикоиды, может быть снижение функции половых желез.

Профилактика и лечение стероидного остеопороза

А. Снижение дозы стероидов

Профилактика потерь костной массы остается наиболее надежным способом ее сохранения. Важнее всего ограничить воздействие глюкокортикоидов и по возможности использовать другие методы лечения. Следует стремиться к снижению начальных доз стероидов и применению препаратов, лишенных системных эффектов. К сожалению, схема приема глюкокортикоидов через день, способствующая сохранению роста у детей, у взрослых не дает такого эффекта. Стероидные препараты, которые не вызывали бы потерю костной массы, до сих пор не получены. У больных, нуждающихся в иммуносупрессии после трансплантации органов, циклоспорин и такролимус позволяют снизить потребность в глюкокортикоидах. Однако эти вещества также способствуют потере костной массы, так что их применение вряд ли поможет достижению нужного результата.

Б. Кальций и витамин D

Дополнительный прием кальция и витамина D на фоне глюкокортикоидной терапии нормализует концентрацию ионизированного кальция в плазме, подавляет секрецию ПТГ и снижает резорбцию костной ткани за счет уменьшения числа активных единиц обновления. Однако в течение всего времени глюкокортикоидной терапии функция остеобластов остается подавленной. Больным рекомендуется дополнительно принимать по 1200 мг кальция в день. Витамин D назначают в дозах от 400 до 50 000 МЕ три раза в неделю. У больных, получающих глюкокортикоиды, следует периодически проверять экскрецию кальция с мочой, поскольку гиперкальциурия увеличивает риск мочекаменной болезни.

В. Физическая активность

Неподвижность усиливает потерю костной ткани, и поэтому больных, получающих глюкокортикоиды, нельзя лишать физической активности. Стероидная терапия быстро снимает некоторые симптомы, например ревматическую полимиалгию, полностью восстанавливая функцию мышц и суставов. В таких случаях ничего не препятствует интенсивным тренировкам с поднятием тяжестей. При других состояниях подвижность больных остается ограниченной, и поэтому особенно важное значение приобретает физиотерапия.

Г. Заместительная гормональная терапия

При некоторых ревматических болезнях (например, при системной красной волчанке) по традиции исключают эстрогены. Однако в отсутствие специальных противопоказаний ЗГТ противодействует негативным сдвигам в обмене костной ткани, вызванным снижением функции системы гипофиз-гонады. Поэтому у всех больных, получающих глюкокортикоиды, следует определять содержание половых гормонов и по показаниям использовать эстрогены или тестостерон.

Фармакотерапия стероидного остеопороза

Показано, что на фоне глюкокортикоидной терапии как ризедронат, так и алендронат увеличивают МПКТ на 3–4% по сравнению с плацебо. Оба эти препарата снижали также риск новых перелома позвонков почти на 70%. Поскольку при глюкокортикоидной терапии примерно у 50% больных костная масса уменьшается очень быстро, перед назначением глюкокортикоидов следует проверять МПКТ и, если она уже снижена, можно начать применение бисфосфонатов одновременно с глюкокортикоидами. При исходно нормальной МПКТ ее следует проверять чаще, чем это делается обычно (с интервалами в 6–9 месяцев), и назначать бисфосфонаты, если обнаружится ее снижение. Все больные, получающие глюкокортикоиды, должны принимать достаточные количества кальция и витамина D и избегать любых воздействий, увеличивающих риск переломов.

Стимуляция костеобразования

В рандомизированном исследовании женщинам после менопаузы, получавшим глюкокортикоиды по поводу ревматоидного артрита и заместительную терапию эстрогенами, вводили ПТГ (1–34) — активный фрагмент ПТГ человека. Через 1 год у больных, получавших ПТГ, плотность поясничного отдела позвоночника увеличилась на 35%, по данным количественной КТ, и на 11%, по данным DXA. У тех же, кто получал только ЗГТ, МПКТ изменялась менее чем на 2%. Различия результатов КТ и DXA объясняются тем, что первый метод регистрирует плотность губчатого вещества кости (которое особенно реагирует на глюкокортикоиды), а второй — плотность как губчатого, так и окружающего его компактного вещества. Результаты данного исследования свидетельствуют о целесообразности применения ПТГ в качестве средства лечения стероидного остеопороза и подчеркивают необходимость более длительных клинических испытаний этого препарата.

ОСТЕОМАЛЯЦИЯ И РАХИТ

В основе остеомаляции и рахита лежит нарушение минерализации костной и хрящевой ткани. Остеомаляция — дефект костей с уже закрытыми эпифизарными зонами роста (т. е. у взрослых), а рахит развивается на фоне продолжающегося роста костей (т. е. у детей). Нарушение минерализации растущих костей препятствует превращению хрящевой ткани в костную. В результате там, где в норме образуется кость, остается разрастающийся и дегенерирующий хрящ. Рентгенологически это проявляется расширением эпифизарных зон роста и неровностями границ соединения эпифизов и метафизов, а при прощупывании определяются утолщения реберно-грудинных сочленений («рахитические четки») и концов длинных костей. Костная масса не увеличивается, и рост поэтому замедляется. Если же нарушение минерализации происходит после прекращения роста (т. е. после закрытия эпифизарных зон роста), то клинические проявления менее очевидны, и приходится использовать специальные диагностические приемы.

Патогенез

Наиболее известная причина нарушений минерализации костей — авитаминоз D (см. выше). Биологически активные метаболиты этого витамина обеспечивают достаточный для минерализации уровень кальция и фосфата во внеклеточной жидкости. Кроме того, только в присутствии витамина D остеобласты продуцируют костный матрикс, подвергающийся правильному обызвествлению. Нарушение минерализации может быть связано и с дефицитом фосфата, как это наблюдается при потерях фосфата с мочой или недостаточным его всасыванием в кишечнике. Дефицит фосфата может действовать как самостоятельно, так и в сочетании с другими сдвигами; действительно, при большинстве гипофосфатемических состояний, проявляющихся остеомаляцией и рахитом, имеют место нарушения метаболизма витамина D. Нехватка кальция в пище приводит к развитию у детей рахита, даже в отсутствие авитаминоза D. Она может стать причиной и остеомаляции у пожилых людей, часто страдающих авитаминозом D.

В тех случаях, когда костный матрикс теряет способность к нормальной минерализации, остеомаляция и рахит развиваются даже при нормальных уровнях кальция, фосфата и витамина D. Это может быть связано с недостаточностью щелочной фосфатазы (у больных с гипофосфатазией) или действием ингибиторов минерализации (алюминия, фторида и этидроната). В табл. 19.13 перечислены заболевания, сопровождающиеся остеомаляцией или рахитом, в соответствии с предполагаемыми причинами последних. Некоторые из таких заболеваний включены во многие рубрики таблицы, что отражает множественность причин костных изменений при данной патологии.

Диагностика

Сам по себе диагноз рахита у детей при наличии соответствующих клинических и рентгенологических признаков не вызывает сомнений. Задача сводится к выяснению его причины. У взрослых же клинические, рентгенологические и биохимические признаки остеомаляции часто выражены очень

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

Таблица 19.13. Причины остеомаляции

- **Нарушения в системе витамина D**
 - Снижение биодоступности
 - Недостаточное солнечное освещение
 - Недостаточность витамина D в пище
 - Нефротический синдром (потери с мочой)
 - Нарушение всасывания (потери с калом)
 - Гастрэктомия по Бильрот-II
 - Спру
 - Острый гастроэнтерит
 - Илеоеюнальный анастомоз
 - Недостаточность поджелудочной железы
 - Холестаз
 - Холестирамин
 - Нарушения метаболизма
 - Болезни печени
 - Хроническая почечная недостаточность
 - Витамин D-зависимый рахит типа I
 - Опухолевая гипофосфатемическая остеомаляция
 - Х-сцепленная гипофосфатемия
 - Хронический ацидоз
 - Противосудорожные средства
 - Нарушение реакций тканей-мишеней
 - Витамин D-зависимый рахит типа II
 - Желудочно-кишечные расстройства
- **Нарушения обмена фосфата**
 - Снижение всасывания в кишечнике
 - Недостаточность в пище
 - Мальабсорбция
 - Антациды, содержащие гидроокись алюминия
 - Увеличение почечных потерь
 - Х-сцепленный гипофосфатемический рахит
 - Опухолевая гипофосфатемическая остеомаляция
 - Синдром де Тони–Дебре–Фанкони
- **Дефицит кальция**
- **Первичные нарушения костного матрикса**
 - Гипофосфатазия
 - Несовершенный костный фиброгенез
 - Аксиальная остеомаляция
- **Ингибиторы минерализации**
 - Алюминий
 - Хроническая почечная недостаточность
 - Полное парентеральное питание
 - Этидронат
 - Фторид

слабо. Подозрение на остеомаляцию у больного с нарушением питания или всасывания в кишечнике подтверждается значительным снижением МПКТ, и врач должен принять решение о необходимости биопсии кости для гистоморфометрического исследования. Это решение принимается исходя из возможности получения и исследования биоптата, убедительности результатов других диагностических исследований, а также из степени влияния данных биопсии на характер лечения. Во многих случаях можно обойтись пробным назначением витамина D, не прибегая к биопсии кости.

Клинические проявления

А. Симптомы и признаки

Клинические проявления рахита зависят от возраста больного и (в какой-то степени) от причины заболевания. Новорожденные и маленькие дети выглядят апатичными, вялыми, слабыми и плохо растут. Голова мягкая, несколько неправильной формы с расхождением швов черепа и выпуклым лбом. Зубы прорезываются поздно, а появившиеся — неровные и слабо минерализованы. Утолщение реберно-грудинных сочленений позволяет прощупать «рахитические четки». Размягченные нижние ребра втягиваются диафрагмой внутрь, образуя гаррисонову борозду. Из-за снижения мышечного тонуса возникает утиная походка, живот выдается вперед и кажется очень большим. Конечности искривлены. Из-за расширения концов длинных костей суставы (включая фаланги и пястья) выглядят припухлыми (рис. 19.28). Цветущий рахит может приводить к переломам. После закрытия эпифизарных зон роста клинические признаки рахита или остеомаляции выражены гораздо слабее и не могут служить основанием для диагноза. Больные с тяжелой остеомаляцией жалуются на боли в костях и слабость проксимальных мышечных групп, трудности при подъеме на лестницу или при вставании со стула. В анамнезе таких больных могут быть переломы, и обнаруживается остеопороз.

Б. Лабораторные данные

1. Биохимия. Недостаточность витамина D снижает всасывание кальция и фосфата в кишечнике, что вызывает вторичный гиперпаратиреоз. В результате усиливается резорбция костей и увеличивается экскреция фосфата с мочой и реабсорбция кальция в почечных канальцах. Уровень кальция в сыворотке находится на нижней границе нормы,

концентрация фосфора снижена, уровни щелочной фосфатазы и ПТГ повышены. В моче снижено содержание кальция и возрастает количество фосфата. Сочетание этих биохимических сдвигов с низким уровнем 25(OH)D убедительно свидетельствует в пользу недостаточности витамина D. Уровень $1,25(OH)_2D$ может оставаться нормальным, что делает его ненадежным показателем остеомаляции. Уровни 25(OH)D и $1,25(OH)_2D$ в сыворотке нередко снижаются при заболеваниях печени или нефротическом синдроме. Это обусловлено уменьшением продукции или увеличением почечных потерь белков, связывающих метаболиты витамина D. Однако концентрации свободных форм этих метаболитов остаются нормальными, так что больные не испытывают дефицита витамина. Имеют значение и другие факторы, например возраст и диета. Так, в норме содержание фосфора в сыворотке у взрослых ниже, чем у детей, а экскреция фосфата и (в меньшей степени) кальция с мочой отражает их потребление с пищей. Экскреция фосфата зависит от фильтруемой нагрузки (произведения скорости клубочковой фильтрации на концентрацию фосфата в плазме). Поэтому при резком снижении уровня фосфата в сыворотке его содержание в моче может быть низким, несмотря на гиперпаратиреоз, и определение почечного порога для фосфата или отношения максимальной канальцевой реабсорбции фосфата к скорости клубочковой фильтрации точнее характеризует его обмен в почках. Упомянутое отношение рассчитывают по номограмме, определив концентрации фосфора в сыворотке и моче натощак.

2. Гистология. Точный диагноз остеомаляции требует биопсии костной ткани. Обычно биоптат получают из гребня подвздошной кости и обрабатывают без декальцификации, что требует специального оборудования. Остеомаляция характеризуется нарушением и замедлением минерализации костей; это проявляется расширением прослоек органического матрикса (> 12 мкм) и большими неминерализованными его участками. Похожие изменения наблюдаются при ускорении обмена костной ткани, например при гиперпаратиреозе. Скорость остеогенеза определяют с помощью тетрациклиновой метки, флуоресцирующей на границе обызвествления. При введении второй дозы тетрациклина через определенное время после первой появляется второй очаг флуоресценции, и расстояние между этими очагами, деленное на время, разделяющее последовательные введения метки, равно скорости

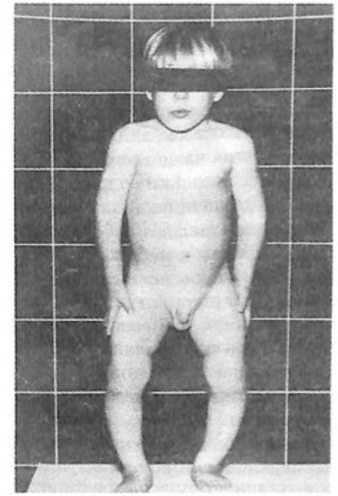


Рис. 19.28. Внешний вид маленького ребенка с рахитом. Отчетливее всего видно искривление ног и увеличение живота. Можно заметить также расширение концов длинных костей. (Фотография любезно предоставлена д-ром Sara Arnaud.)

минерализации. В норме эта скорость составляет 0,74 мкм/сутки. Время образования нового остеоида, которому предстоит минерализоваться, можно рассчитать, разделив ширину слоя остеоида на длину поверхности фронта активной минерализации (которую определяют с помощью тетрациклиновых меток). Это время в норме составляет 20–25 суток. Снижение скорости минерализации и увеличение времени образования новой кости отчетливо отличают остеомаляцию от состояний ускоренного обмена костной ткани, каким является гиперпаратиреоз. Замедление обмена костной ткани (при различных формах остеопороза) также характеризуется низкой скоростью образования новой кости, но от остеомаляции эти состояния отличает нормальная или сниженная поверхность (и объем) остеоида.

В. Рентгенологические данные

Рентгенологические признаки рахита, особенно у маленьких детей, достаточно отчетливы. В растущих костях видны деформированные и расширенные эпифизы и негладкие их границы с метафизами. Обнаруживается искривление длинных костей; их компактное вещество часто неразличимо. Иногда выявляются признаки вторичного

гиперпаратиреоза — поднадкостничная резорбция фаланг и костей пястья и эрозия дистальных отделов ключиц. Псевдопереломы (так называемые зоны Лоозера, или переломы Милкмена) наблюдаются редко, но являются почти патогномоничным признаком рахита и остеомаляции (рис. 19.29). Эти линии просветления чаще всего видны вдоль вогнутой поверхности шейки бедра, в лонном сочленении, ребрах, ключицах и латеральных краях лопаток. Они представляют собой, по-видимому, незажившие надломы в местах напряжения или вхождения в кость кровеносных сосудов. Иногда они прогрессируют до полных переломов, приводящих к инвалидности. Изменение МПКМ — ненадежный показатель остеомаляции, поскольку при дефиците витамина D она может быть снижена, а при хронической почечной недостаточности — повышена. У взрослых больных с нормальной функцией почек рентгенологические признаки нарушенной минерализации костей выражены слабо, и их трудно отличить от признаков сопутствующего остеопороза.

Лечение

Чаще всего необходимо устранять недостаточность витамина D. Терапия других состояний, сопровождающихся рахитом или остеомаляцией, рассматривается в разделах, посвященных конкретным заболеваниям.

НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Остеомаляция при нефротическом синдроме обусловлена потерей метаболитов витамина D с мочой. В сыворотке эти метаболиты прочно связаны с α-глобулином (ВDСБ) и менее прочно — с альбумином. При нефротическом синдроме с мочой теряются большие количества обоих белков, что уменьшает запасы витамина D. Общий уровень его метаболитов в сыворотке может резко снижаться, но концентрация их свободных форм меняется в гораздо меньшей степени. Поэтому определение общих 25(OH)D и $1{,}25(OH)_2D$ создает ошибочное представление о тяжести дефицита витамина D. Хотя поражение костей является известным осложнением нефротического синдрома, частота остеомаляции при этом синдроме остается неизвестной. При подозрении на дефицит витамина D показан его прием, но добиваться следует нормализации не уровней 25(OH)D и $1{,}25(OH)_2D$, а концентраций кальция, фосфора и ПТГ.

ПЕЧЕНОЧНАЯ ОСТЕОДИСТРОФИЯ

Печеночной остеодистрофией называют поражение костей, развивающееся при печеночной недостаточности. В США у больных с печеночной недостаточностью обычно наблюдается остеопороз, а не остеомаляция. В Великобритании, где дефицит витамина D встречается чаще, у таких больных обнаруживается как остеомаляция, так и остеопороз. Хотя первый этап активации витамина D (превращение его в 25(OH)D) происходит именно в печени, этот процесс регулируется не слишком жестко и не лимитирует скорость дальнейшего метаболизма витамина до самых последних стадий печеночной недостаточности. Уменьшение уровней 25(OH)D и $1{,}25(OH)_2D$ в таких условиях обусловлено скорее снижением продукции ВDСБ и альбумина, чем недостаточностью 25-гидроксилазы витамина D. Как и при нефротическом синдроме, концентрации свободных метаболитов витамина D практически не меняются.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ОСТЕОМАЛЯЦИЯ

Противосудорожные средства фенитоин и фенобарбитал индуцируют синтез печеночных ферментов, участвующих в метаболизме витамина D и его производных. Аналогичным действием обладает и противотуберкулезный препарат рифампицин. Этот эффект может лежать в основе снижения уровня 25(OH)D в сыворотке больных, получающих такие препараты. Концентрация $1{,}25(OH)_2D$ изменяется меньше. Длительная противосудорожная или противотуберкулезная терапия, по-видимому, сопровождается поражением костной ткани только

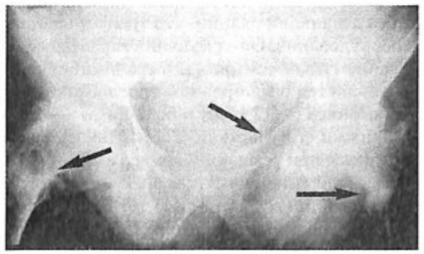


Рис. 19.29. Рентгенограмма таза пожилой женщины с остеомаляцией. Обратите внимание на искривление шейки бедра с обеих сторон и псевдопереломы медиального края шейки бедра и верхнего края ветви лонной кости слева. (Любезно предоставлено д-ром Harry Genant.)

при наличии других предрасполагающих факторов — недостаточного солнечного освещения (у госпитализированных больных) или плохого питания. У детей заболевания костей в таких условиях встречаются чаще. В опытах на животных установлено, что фенитоин прямо тормозит минерализацию костной ткани, но возможность переноса этих данных на человека остается неясной. Дополнительный прием витамина D больными, получающими противосудорожные или противотуберкулезные средства, быстро восстанавливает уровень 25(OH)D.

ГИПОФОСФАТЕМИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

Хроническая гипофосфатемия приводит к развитию рахита или остеомаляции независимо от действия других предрасполагающих факторов. Однако основные гипофосфатемические синдромы, сопровождающиеся остеомаляцией или рахитом, включают также и другие сдвиги, которые могут препятствовать минерализации костной ткани. Хронический дефицит фосфата может быть связан с его недостаточностью в пище (как у строгих вегетарианцев), сниженным всасыванием в кишечнике или почечными потерями. При быстром перемещении фосфата из сыворотки в клетки (например, при инфузии инсулина с глюкозой) развивается кратковременная острая гипофосфатемия, но это состояние не приводит к поражению костей.

В норме в тощей кишке всасывается 70–90% фосфата, поступающего с пищей. Всасывание фосфата не является объектом строгой регуляции, хотя $1{,}25(OH)_2D$ стимулирует этот процесс (что необходимо учитывать при назначении кальцитриола по поводу других заболеваний). Основными пищевыми источниками фосфата служат мясо и молочные продукты. Частота остеомаляции среди строгих вегетарианцев неизвестна, но такие случаи описаны. Заболевания тонкого кишечника и операции на нем нарушают всасывание фосфата и, если сопровождаются поносом или стеатореей, могут стать причиной снижения уровня фосфата в крови. Многие антациды (миланта, маалокс, амфоджель и т. п.) содержат гидроксид алюминия, который связывает фосфат и препятствует его всасыванию. В условиях почечной недостаточности, когда нарушена продукция $1{,}25(OH)_2D$, снижение уровня фосфата в сыворотке в сочетании с алюминиевой интоксикацией может вызывать тяжелую остеомаляцию. В норме в почках (преимущественно в проксимальных канальцах) реабсорбируется 85–90% фосфата, фильтруемого в клубочках. Этот процесс регулируется ПТГ, который снижает КРФ. Метаболиты витамина D, напротив, усиливают КРФ, действуя в основном через фактор роста фибробластов 23, который блокирует включение натрий-фосфатных котранспортеров в клетки проксимальных канальцев. Остеомаляция характерна для многих заболеваний, влияющих на обмен фосфата в почках, особенно тех, при которых нарушается метаболизм витамина D и продукция или клиренс ФРФ23 (см. ниже и гл. 22).

Лечение дефицита фосфата обычно направлено на устранение его причины. Внутрь можно назначать такие препараты, как Флит Фосфо-сода (6,12 мл) и нейтрофос (300 мл). Их обычно применяют дробно в дозах, обеспечивающих поступление в организм 1–3 г элементарного фосфора в сутки, хотя из-за поноса дозы часто приходится снижать. Необходимо тщательно следить за концентрациями кальция и фосфора в сыворотке, чтобы не допустить развития гипокальциемии, метастатического кальциноза или вторичного гиперпаратиреоза.

Х-сцепленная и аутосомно-доминантная гипофосфатемия

Х-сцепленная гипофосфатемия (Х-ГФ), ранее называвшаяся витамин D-резистентным рахитом, характеризуется почечной потерей фосфата, сниженным его уровнем в сыворотке и неадекватной по отношению к гипофосфатемии продукцией $1{,}25(OH)_2D$. Клинические проявления могут быть разными, но у детей (особенно у мальчиков) часто имеет место тяжелый рахит. Сходный, но генетически иной синдром, аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит (АДГР), встречается реже, с равной частотой у мужчин и женщин, и может проявляться в более позднем возрасте (от 20 до 40 лет). Опыты на животных показывают, что причина почечных потерь фосфата при Х-ГФ заключается в нарушении гуморальной регуляции транспорта фосфата, а не в структурных дефектах самого транспортера фосфата, и скорее всего связана с изменением уровня ФРФ23 в крови (хотя не исключена роль и других факторов). Повышенный уровень ФРФ23, по-видимому, определяет как снижение реабсорбции фосфата в проксимальных почечных канальцах, так и меньшую продукцию $1{,}25(OH)_2D$ в ответ на развивающуюся гипофосфатемию. Ген, ответственный за Х-ГФ, получил название *PHEX*. Он локализован на Х-хромосоме и обладает структурной гомологией с рядом генов эндопептидаз. Предполагается, что белок PHEX прямо или

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

косвенно расщепляет и тем самым инактивирует ФРФ23, «снимая тормоз» с реабсорбции фосфата и продукции $1,25(OH)_2D$.

С другой стороны, АДГР обусловлен мутацией гена ФРФ23, придающей этому фактору устойчивость к расщеплению. Надавние исследования указывают на то, что нарушения при Х-ГФ и АДГР не ограничиваются проксимальными почечными канальцами, но влияют и на функцию остеобластов, которые также экспрессируют PHEX.

Лечение Х-ГФ требует применения фосфата (1–4 г/день, дробно) в сочетании с кальцитриолом (1–3 мкг/день). Витамин D менее эффективен, чем кальцитриол, и использовать его при этом заболевании не следует. Адекватная терапия устраняет проявления рахита и увеличивает скорость роста детей. Однако при таком лечении часто развивается гиперпаратиреоз, который может становиться автономным и требовать паратиреоэктомии. Лечение фосфатом и кальцитриолом может вызывать также метастатический кальциноз, и в том числе — нефрокальциноз. Поэтому больные нуждаются в тщательном наблюдении.

Паранеопластическая остеомаляция

Связь остеомаляции и гипофосфатемии с опухолями, особенно мезенхимального происхождения, известна уже более полувека (см. гл. 22). Однако причина этого синдрома до сих пор не выяснена. Удаление опухоли (которую из-за малых размеров часто трудно обнаружить) устраняет гипофосфатемию. Этот синдром наблюдается не только при мезенхимальных опухолях (фибромах и остеобластомах), но и при раке молочных желез, предстательной железы и легких, миеломной болезни и хроническом лимфолейкозе. Больные обычно жалуются на боли в костях и мышечную слабость; в большинстве случаев выявляется остеомаляция. Симптомы могут существовать в течение многих лет до установления диагноза. Характерные лабораторные признаки включают повышенную экскрецию фосфата с мочой, гипофосфатемию при нормальной концентрации кальция в сыворотке и нормальном уровне $25(OH)D$, но неадекватно низком уровне $1,25(OH)_2D$. Таким образом, это состояние напоминает Х-ГФ и АДГР. В экстрактах опухолей обнаружены соединения, угнетающие транспорт фосфата в почках и продукцию $1,25(OH)_2D$ (так называемый «фосфатонин»). Многие из таких опухолей продуцируют большие количества ФРФ23, что может объяснять метаболические сдвиги при паранеопластической остеомаляции (см. рис. 19.10).

Наиболее эффективное лечение — удаление опухоли, но это не всегда возможно. С ограниченным успехом применяются фосфат и кальцитриол. Как и при Х-ГФ, дозы этих препаратов следует подбирать в зависимости от их переносимости.

Синдром де Тони–Дебре–Фанкони и наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией

Синдром де Тони–Дебре–Фанкони включает гетерогенную группу заболеваний, поражающих проксимальные почечные канальцы и проявляющиеся фосфатурией, гипофосфатемией, аминоацидурией, глюкозурией, бикарбонатурией и проксимальноканальцевым ацидозом. Не все эти проявления необходимы для постановки диагноза. В основе данного синдрома лежит повреждение проксимальных почечных канальцев вследствие генетических или приобретенных причин. При более распространенном синдроме I типа продукция $1,25(OH)_2D$ не соответствует степени гипофосфатемии. При синдроме II типа продукция $1,25(OH)_2D$ возрастает соответственно гипофосфатемии, что приводит к гиперкальциурии.

Проявления синдрома II типа совпадают с таковыми при наследственном гипофосфатемическом рахите с гиперкальциурией. Это редкое заболевание с неустановленным способом наследования, которое проявляется в детстве болями в костях и деформациями скелета. Для него характерны потери фосфата с мочой, гипофосфатемия, гиперкальциурия и нормальная концентрация кальция в сыворотке, а также повышенный уровень $1,25(OH)_2D$. Остеомаляция, развивающаяся при всех этих синдромах, обусловлена, вероятно, гипофосфатемией в сочетании с ацидозом и сниженным уровнем $1,25(OH)_2D$ (при синдроме I типа).

Установить (а тем более устранить) исходный дефект удается далеко не всегда. Поэтому во всех случаях применяют фосфорные добавки, а при синдроме I типа — корригируют ацидоз и дополнительно вводят $1,25(OH)_2D$.

ДЕФИЦИТ КАЛЬЦИЯ

Дефицит кальция при заболеваниях желудочно-кишечного тракта и дефектах проксимальных почечных канальцев способствует нарушению минерализации костной ткани, но его роль в качестве

причины остеомаляции изучена хуже, чем роль дефицита витамина D или фосфата. Клинические, биохимические и гистологические признаки остеомаляции обнаружены у детей в Африке, в пище которых содержалось мало кальция. Уровни фосфора, $25(OH)D$ и $1,25(OH)_2D$ оставались нормальными, активность щелочной фосфатазы была повышена, а концентрация кальция в сыворотке и моче оказалась сниженной. Поскольку всасывание кальция в кишечнике с возрастом снижается, суточные потребности в нем увеличиваются с примерно 800 мг в молодом возрасте до 1400 мг в пожилом. Дефицит кальция может быть следствием не только недостаточного его потребления, но и повышенных потерь с калом и мочой. За исключением тех случаев, когда дефицит кальция связан с усиленным его выведением почками (некоторые формы идиопатической гиперкальциурии или глюкокортикоидная терапия), экскреция кальция с мочой служит надежным ориентиром для подбора нужной дозы кальциевых добавок. Средством выбора является карбонат кальция, поскольку этот препарат дешев и содержит высокий процент элементарного кальция.

ПЕРВИЧНЫЕ НАРУШЕНИЯ КОСТНОГО МАТРИКСА

При ряде заболеваний минерализация костей нарушается из-за дефектов самого костного матрикса или его продукции остеобластами. За исключением несовершенного остеогенеза, все эти заболевания встречаются редко.

Несовершенный остеогенез

Несовершенный остеогенез представляет собой наследственную патологию соединительной ткани, обусловленную качественными или количественными нарушениями синтеза коллагена I типа (количество которого в костной ткани наиболее велико). Заболевание, как правило, наследуется аутосомно-доминантным способом, хотя описаны и случаи его аутосомно-рецессивного наследования. Клинические проявления зависят от локализации и характера мутаций. Наиболее яркие симптомы связаны с деформациями скелета и переломами, но поражаются и другие ткани (зубы, кожа, связки и склеры). Обычные биохимические показатели костного и минерального обмена могут оставаться нормальными, но часто все же обнаруживается повышенная активность щелочной фосфатазы в сыворотке и возрастание экскреции с мочой биохимических маркеров костного обмена и кальция. Гистологическое исследование кости выявляет полную дезорганизацию ее строения, недостаточную минерализацию матрикса, но, судя по усиленному включению тетрациклиновой метки, высокую скорость костного обмена.

Симптоматическое лечение включает ортопедическую, физиотерапевтическую и стоматологическую помощь. Недавно показано, что применение бисфосфонатов в таких случаях у детей способствует профилактике переломов и уменьшает боль в костях, равно как и степень их поражения.

Гипофосфатазия

Клинические проявления гипофосфатазии, наследуемой как аутосомно-рецессивный или доминантный признак, колеблются в широких пределах — от тяжелых форм рахита у детей до повышенного риска переломов у взрослых. Биохимические признаки гипофосфатазии включают низкий уровень щелочной фосфатазы в сыворотке, печени, костях и почках (но не в кишечнике или плаценте) и повышенное содержание фосфоэтаноламина в моче. Концентрация кальция и фосфора в сыворотке может возрастать, и у многих больных повышена экскреция кальция с мочой. Уровни метаболитов витамина D и ПТГ, как правило, не меняются. В некоторых семьях обнаружены мутации гена щелочной фосфатазы. При рентгенологическом исследовании обнаруживается остеопения, усталостные переломы и хондрокальциноз; при биопсии кости — остеомаляция. Причины развития остеомаляции или рахита при этом заболевании остаются неясными. Возможно, из-за снижения активности щелочной фосфатазы в костях накапливается неорганический пирофосфат — мощный ингибитор минерализации.

Медикаментозной терапии не существует. Витамин D и его метаболиты могут еще больше повышать содержание кальция и фосфора в сыворотке, и поэтому не применяются.

Несовершенный костный фиброгенез

Несовершенный костный фиброгенез — это редкое сопровождающееся болями заболевание людей среднего возраста, имеющее, по-видимому, спорадический характер. У больных повышена активность щелочной фосфатазы в сыворотке. Кости при рентгенологическом исследовании выглядят уплотненными; структура коллагена дезорганизована и ее двойное лучепреломление (при исследовании

под поляризационным световым микроскопом) снижено. По всей вероятности, именно дезорганизация коллагенового матрикса задерживает минерализацию. Способов лечения не существует.

Аксиальная остеомаляция

При этом редком заболевании, встречающемся у людей среднего возраста и пожилых, поражается только позвоночник. Большинство случаев — спорадические. Боли практически отсутствуют. Активность щелочной фосфатазы может быть повышена, но уровни кальция, фосфора и метаболитов витамина D нормальны. При гистологическом исследовании обнаруживается увеличение остеоида и слабое включение тетрациклиновой метки. Причина нарушения минерализации неясна. Эффективного лечения не существует.

ИНГИБИТОРЫ МИНЕРАЛИЗАЦИИ

Причиной остеомаляции или рахита могут быть некоторые лекарственные вещества. Однако механизмы этого их эффекта изучены плохо.

Алюминий

Алюминиевое поражение костей встречается преимущественно у больных с почечной недостаточностью, находящихся на хроническом гемодиализе или полном парентеральном питании. Применение для диализа деионизированной воды, меньшее использование алюминий-содержащих антацидов и замена гидролизатов казеина (которые содержат большие количества алюминия) на чистые аминокислоты при парентеральном питании привели к резкому снижению частоты этого осложнения. Остеомаляция часто сопровождается болями. Отложения алюминия в костях препятствуют их минерализации. Лечение выбора — выведения алюминия из организма с помощью дефероксамина.

Этидронат

Этот бисфосфонат первого поколения в дозах, превышающих 5–10 мг/кг в день, препятствует минерализации костной ткани. Новые бисфосфонаты в терапевтических дозах не оказывают такого действия.

Фторид

Фторид — мощный стимулятор костеобразования. При его введении в высоких дозах на фоне недостаточного потребления кальция образующаяся костная ткань оказывается плохо минерализованной. Механизмы влияния фторида на функцию остеобластов и минерализацию костей остаются неясными.

КОСТНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕДЖЕТА (ДЕФОРМИРУЮЩИЙ ОСТОЗ)

Болезнь Педжета — это очаговый дефект обновления костной ткани, приводящий к резкому ускорению ее обмена, нарушению ее строения, а иногда — и к выраженным деформациям. Будучи очаговой патологией, болезнь Педжета, строго говоря, не относится к метаболическим болезням костей. Она широко распространена в северной Европе, особенно в Англии и Германии, часто встречается и в США, но практически отсутствует в Африке и Азии.

Этиология

Считается, что болезнь Педжета с ее поздним началом и очаговым поражением скелета является медленно текущей хронической вирусной инфекцией костной ткани. В остеокластах при этом заболевании находят включения, напоминающие парамиксовирусы, а также транскрипты вируса кори. Однако инфекционная природа болезни Педжета требует более убедительных доказательств. Отмечена наследственная предрасположенность к этому заболеванию; по данным ряда исследований, оно выявляется у ближайших родственников почти 20% больных. Таким образом, патогенетические механизмы болезни Педжета могут быть различными (см. ниже).

Патоморфология

На микроскопическом уровне болезнь характеризуется высоким содержанием сосудов и клеток в костной ткани, что согласуется с ее повышенной метаболической активностью. Иногда видны огромные остеокласты причудливой формы, содержащие до 100 ядер на клетку. Поскольку остеокласты действуют хаотически, это приводит к мозаичному характеру обновления костных пластинок. При болезни Педжета (как и при других состояниях ускоренного обмена костной ткани) обнаруживаются обызвествленные беспорядочно расположенные пучки коллагеновых волокон (ретикулофиброзная костная ткань).

Патогенез

Болезнь начинается с нарушения костной резорбции. Изменяются не только количество и функция остеокластов. При некоторых формах заболевания на ранней резорбтивной стадии остеолиз не сопровождается соответствующей реакцией остеобластов. Однако ингибиторы функции остеокластов быстро улучшают течение болезни Педжета.

Скорость костной резорбции нередко возрастает в 10–20 раз, что отражается на уровне биохимических маркеров этого процесса. Несмотря на локальные расхождения между резорбцией и костеобразованием, соотношение между биохимическими показателями резорбции (такими как N- и C-концевые пептиды коллагена I типа, дезоксипиридинолин) и костеобразования (щелочная фосфатаза, остеокальцин) в целом остается нормальным. Поэтому общий минеральный обмен в организме не меняется.

Наследственные формы

Примерно в 20% случаев болезнь Педжета имеет семейный характер. Наряду с недоказанностью вирусной природы заболевания, это заставило искать генетические локусы, ответственные за его развитие. Такие исследования вкупе с расшифровкой молекулярных дефектов у больных с явным ускоренным и нерегулируемым обновлением костной ткани позволили понять некоторые механизмы спорадической болезни Педжета.

В патогенезе ускоренного обновления костной ткани важную роль играют мутации генов RANK и ОПГ. У двоих не состоящих в родстве индейцев Навахо с аутосомно-рецессивной ювенильной формой болезни Педжета Уайт (White) и сотр. нашли делеции гена ОПГ (примерно в 1×10^5 пар нуклеотидов), расположенного на хромосоме 8q24.2. При семейном метастазирующем остеолизисе и метастазирующей скелетной гиперфосфатазии (которые также характеризуются повышенной скоростью обновления костной ткани) обнаружены дупликации кодирующей последовательности гена RANK. Повышенная активность RANK ускоряет созревание остеокластов.

Однако мутации генов RANK и ОПГ не исчерпывают генетических основ семейной болезни Педжета. Во многих семьях с этим заболеванием были обнаружены мутации гена, кодирующего убиквитинсвязывающий белок p62, который участвует в передаче сигнала от ИЛ-1, ФНО и RANKL, т. е. от факторов, регулирующих образование и функцию остеокластов. Продолжаются исследования и других генов-кандидатов.

Клинические проявления

А. Симптомы и признаки

При болезни Педжета могут поражаться любые кости, но чаще всего патологический процесс локализуется в крестце и позвоночнике (у 50% больных), в бедренной кости (46%), костях черепа (38%) и таза (22%). Заболевание проявляется болями, переломами, деформациями с соответствующими неврологическими, ревматологическими или метаболическими осложнениями. Однако не менее чем у 70% больных болезнь протекает бессимптомно и обнаруживается при случайном рентгенологическом исследовании или определении уровня щелочной фосфатазы. При осмотре могут обращать на себя внимание крупный череп, выпуклый лоб, искривление ног, а также глухота. Малоберцовые кости почти всегда остаются интактными. Покраснение и повышение температуры кожи над пораженными участками костей связано с резким усилением кровотока в этих участках. Пальпация болезненна. Все эти признаки позволяют называть болезнь Педжета «деформирующим остеитом», хотя она и не является истинным воспалительным заболеванием. Поэтому лучше использовать термин «остоз». Чаще всего наблюдаются компрессионные переломы позвонков и неполные, «щелевые» переломы компактного вещества выпуклых поверхностей большеберцовых или бедренных костей. Полные переломы обычно заживают быстро, чему способствует повышенная метаболическая активность пораженных костей.

Б. Лабораторные данные

Активность щелочной фосфатазы в сыворотке, как правило, повышена (иногда очень значительно). Возрастает и уровень других биохимических маркеров костного обмена, хотя их определения дают мало дополнительной диагностической информации. Концентрация остеокальцина в сыворотке обычно увеличена в меньшей степени, чем активность щелочной фосфатазы. Уровни кальция и фосфора в сыворотке, как и экскреция кальция с мочой, остаются нормальными, хотя при переломах, требующих

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

иммобилизации больного, может иметь место гиперкальциурия и гиперкальциемия.

В. Визуализация

На ранних стадиях болезни Педжета часто преобладает остеолиз, проявляющийся эрозиями височных костей, остеопорозом костей черепа и поражениями костей конечностей. Процесс начинается в метафизах и распространяется вниз, образуя V-образный фронт резорбции (рис. 19.30). Через годы или десятилетия формируется типичная смешанная картина поздних стадий болезни Педжета. Трабекулы становятся толстыми и неровными. Кости увеличиваются в объеме или искривляются. Часто утолщаются края тазовых костей (рис. 19.31). Позвонки могут приобретать вид пустых рамок или (в результате гомогенного увеличения плотности) — слоновой кости. Нередко имеет место сопутствующий остеоартрит, проявляющийся сужением суставного пространства (см. рис. 19.31). Возможно также



Рис. 19.30. Остеолизис большеберцовой кости до (справа) и после наложения иммобилизующей повязки (слева) при болезни Педжета. Очаг остеолизиса утолщен или имеет V-образую форму (справа). (*Stewler G.J.*: Paget's disease of bone. West J Med. 1984; 140: 763. Воспроизведено с разрешения.)

развитие остеосаркомы, разрушающей компактное вещество кости или локализующейся в мягких тканях (см. рис. 19.31). При подозрении на болезнь Педжета проводят радиоизотопное сканирование костей с ^{99}Tc-бисфосфонатами или другими остеотропными агентами (рис. 19.32).

Осложнения

При болезни Педжета возможны осложнения со стороны нервной системы и слуха, суставов и сердца. В ряде случаев развиваются неопластические процессы (табл. 19.14).

Таблица 19.14. Осложнения болезни Педжета

Ревматологические
Остеоартрит
Подагра
Обызвествление околосуставных тканей
Неврологические
Смещение ствола мозга в шейный отдел позвоночного канала
Гидроцефалия (редко)
Дисфункция черепных нервов (особенно глухота)
Компрессия спинного мозга и нервных корешков
Зажим периферических нервов (синдромы запястного и лодыжкового каналов)
Метаболические
Иммобилизационная гиперкальциурия — гиперкальциемия
Мочекаменная болезнь
Неопластические
Саркома
Доброкачественная гигантоклеточная синовиома (пигментный виллонодулярный синовит)

А. Осложнения со стороны нервной системы и слуха

Поражаться могут спинной и головной мозг, а также периферические нервы. Почти у 50% больных с поражением костей черепа развивается нейросенсорная глухота. Встречаются также случаи компрессии других черепных нервов. При локализации процесса в основании черепа могут появиться симптомы платибазии, компрессии ствола мозга, обструктивной гидроцефалии и окклюзии артерий вертебробазилярной системы. При поражении позвонков часто развивается стеноз позвоночного канала (в частности, из-за увеличения размеров

позвонков), который легко устраняется медикаментозной терапией.

Б. Ревматологические осложнения

Болезнь Педжета часто сопровождается остеоартритом. У пожилых больных он может развиваться независимо, но бывает и прямым следствием костных деформаций, приводящих к нагрузке на суставы. В таких случаях трудно определить, является ли источником болевых ощущений сама кость или ближайший сустав. Сочетание деформирующего остоза с подагрой отмечал еще сам Джеймс Педжет; нередко имеет место бессимптомная гиперурикемия.

В. Неоплазии

Самое опасное осложнение болезни Педжета — остеосаркома. Опухоль возникает в пораженной кости (обычно у больных с множественным поражением костей) и проявляется отеком мягкой ткани, усилением боли или быстрым нарастанием активности щелочной фосфатазы. При болезни Педжета встречаются остеосаркома, хондросаркома и гигантоклеточная синовиома (общая их частота составляет около 1%). У пожилых людей сама по себе остеосаркома развивается редко, и почти у 30% больных с остеосаркомами в анамнезе имелась болезнь Педжета.

Г. Осложнения со стороны сердца

В редких случаях развивается сердечная недостаточность с высоким минутным объемом, обусловленная резким возрастанием притока крови к пораженным костям. Обычно это наблюдается у больных с поражением более 50% скелета.

Лечение

При болях в костей, не снимаемых нестероидными противовоспалительными средствами, показана специфическая терапия. Как отмечалось выше, боли в костях при болезни Педжета трудно отличить от остеоартрита. В других случаях показания к лечению болезни Педжета неясны. Лечение проводят в качестве предоперационной подготовки у больных с синдромами компрессии нервных стволов, а также для профилактики костных деформаций. Неврологические дефекты часто поддаются медикаментозному лечению. Терапия в течение 2–3 месяцев уменьшает кровотечение в зоне оперативных вмешательств и послеоперационную гиперкальциемию, но костные повреждения обычно заживают и без лечения. Иногда терапию проводят в надежде



Рис. 19.31. Поражение правой бедренной кости и таза при болезни Педжета. В правой бедренной кости видно утолщение и шероховатость трабекул. Правая седалищная кость расширена; виден склероз седалищной и лобковой кости, а также подвздошной кости справа. Обратите внимание на два осложнения болезни Педжета: концентрическое сужение пространства тазобедренного сустава (указывающее на остеоартрит) и деструкцию компактного вещества подвздошной кости (остеосаркома). (*Stewler G.J.*: Paget's disease of bone. West J Med. 1984; 140: 763. Воспроизведено с разрешения.)

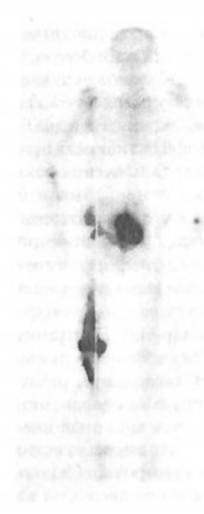


Рис. 19.32. Сканирование костей таза, правой бедренной кости и вертлужной впадины при болезни Педжета. Обратите внимание на накопление изотопа (^{99m}Tc-бисфосфоната) в соответствующих участках

остановить прогрессирование деформаций (например, искривления конечностей с последующим развитием остеоартрита), однако результативность таких попыток остается неясной, особенно в случаях поражения костей черепа и глухоты.

Для лечения болезни Педжета используют бисфосфонаты и кальцитонин, которые ингибируют резорбцию кости остеокластами.

А. Бисфосфонаты

В прошлом широко применяли двунатриевую соль этидроновой кислоты. Ее вводили в дозе 5 мг/кг в день на протяжении 6 месяцев, и примерно у 60% больных улучшались биохимические показатели. Однако у некоторых больных этидронат (особенно в высоких дозах) усиливал боли или резорбтивные процессы и препятствовал минерализации костей.

Поэтому в лечении болезни Педжета в настоящее время используют более новые пероральные препараты бисфосфонатов, которые превосходят этидронат по активности и слабее нарушают минерализацию.

Алендронат назначают в дозе 40 мг в сутки в течение 6 месяцев. При таком лечении активность щелочной фосфатазы снижается в среднем на 80%. После отмены алендроната биохимическая ремиссия часто сохраняется более 1 года. Основной побочный эффект — желудочно-кишечные расстройства, из-за которых примерно у 6% больных приходится прекращать лечение. Еще два бисфосфоната, доказавших свою эффективность при пероральном введении, одобрены для лечения болезни Педжета: тилудронат (400 мг/день в течение 6–12 месяцев) и ризедронат (30 мг/день в течение 2 месяцев). В некоторых случаях, особенно при непереносимости пероральных бисфосфонатов, можно вводить эквивалентные дозы внутривенно. Для этой цели используется сходный с алендронатом аминобисфосфонат памидронат. Внутривенная инфузия памидроната (60 или 90 мг) в большом проценте случаев вызывает длительную ремиссию болезни. Позднее была доказана эффективность внутривенного введения золедроновой кислоты, которая значительно и надолго снижала активность щелочной фосфатазы в сыворотке. Основной побочный эффект внутривенного введения памидроната — острое повышение температуры тела с миалгией — отмечается примерно у 20% больных и может продолжаться в течение нескольких дней. У очень небольшого числа больных при многоразовом внутривенном введении больших доз бисфосфонатов наблюдался остеонекроз челюсти.

Б. Кальцитонин

Лососевый кальцитонин вводят в дозе 50–100 МЕ в сутки, пока не стихнут симптомы болезни. После этого препарат можно вводить в дозе 50 МЕ три раза в неделю. Боли обычно стихают уже через 2–6 недель. В первые 3–6 месяцев активность щелочной фосфатазы в сыворотке снижается в среднем на 50%. Часто реакция на лечение сохраняется многие годы, причем биохимические показатели остаются сниженными в течение 0,5–1 года и после отмены кальцитонина. Почти в 20% случаев при хроническом лечении развивается резистентность к кальцитонину, которая может быть связана с образованием антител к нему. В настоящее время существует аэрозольный препарат кальцитонина для орошения носа, но данных о его эффективности при болезни Педжета недостаточно.

ПОЧЕЧНАЯ ОСТЕОДИСТРОФИЯ

Патогенез

При заболеваниях почек нарушается превращение 25(OH)D в $1,25(OH)_2D$ и $24,25(OH)_2D$, и снижается содержание этих метаболитов в сыворотке. Снижение уровня $1,25(OH)_2D$ тормозит всасывание кальция в кишечнике, а кости становятся менее чувствительными к ПТГ. В результате развивается гипокальциемия. Патология почек сопровождается снижением экскреции фосфата; гиперфосфатемия усугубляет гипокальциемию и независимо усиливает секрецию ПТГ. Снижение уровня кальция в сыворотке в сочетании с низким уровнем $1,25(OH)_2D$ (который в норме ингибирует секрецию ПТГ) и гиперфосфатемией приводят к развитию вторичного гиперпаратиреоза (рис. 19.33). В околощитовидных железах, которые при уремии находятся в условиях хронической стимуляции, может происходить клональная экспансия клеток-носителей генных мутаций, способствующих росту этих желез, что приводит к их узелковой гиперплазии. Кроме того, в тканях больных хроническим вторичным гиперпаратиреозом часто снижается экспрессия PBD и CaR, и поэтому ослабляется ингибирующее действие кальция и $1,25(OH)_2D$ на пролиферацию клеток околощитовидных желез.

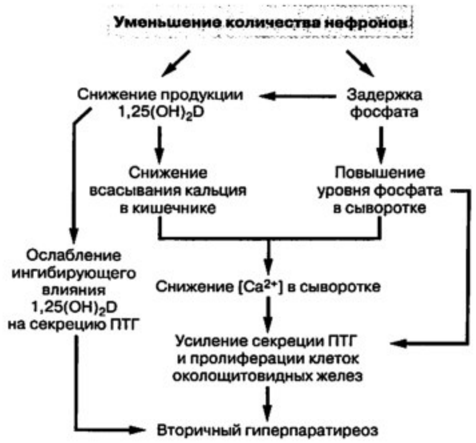


Рис. 19.33. Патогенез вторичного гиперпаратиреоза при почечной недостаточности

Влияние дефицита $1,25(OH)_2D$ и $24,25(OH)_2D$ и избытка ПТГ на костную ткань при уремии может проявляться по-разному. У одних больных развивается фиброзно-кистозный остит (обусловленный избытком ПТГ), у других — остеомаляция (из-за дефицита производных витамина D), у третьих — и то и другое. В очень небольшом проценте случаев у больных, находящихся на гемодиализе, наблюдается особенно тяжелая форма почечной остеодистрофии, связанная с накоплением алюминия вдоль фронта кальцификации. Чаще у таких больных обмен костной ткани замедляется, хотя избытка алюминия нет (так называемая апластическая остеопатия). Для таких случаев особенно характерны боли в костях, переломы и мышечная слабость.

Клинические проявления

У многих больных с почечной остеодистрофией развивается фиброзно-кистозный остит в сочетании с остеомаляцией или без нее. Уровень кальция в сыворотке снижен, а концентрации фосфора, щелочной фосфатазы и ПТГ повышены. В отдельных случаях имеет место тяжелый вторичный гиперпаратиреоз, и повышенная концентрация ПТГ сохраняется даже после нормализации уровня кальция в сыворотке. У таких больных гиперкальциемия развивается при приеме даже обычных заместительных доз кальция (что иногда называют третичным гиперпаратиреозом). У другой подгруппы больных с почечной остеодистрофией уровни ПТГ и щелочной фосфатазы остаются почти нормальными. Концентрация кальция в сыворотке часто повышается при приеме уже малых доз кальцитриола. При биопсии кости обнаруживается остеомаляция, иногда связанная с отравлением алюминием (см. выше).

Лечение

При почечной остеодистрофии обычно помогают кальцитриол (0,5–1 мкг/день) или аналог витамина D — парикальцитол [19-нор-1-альфа $25(OH)D_2$], добавки кальция (1–3 г/день) и ограничение фосфата. Из-за опасений алюминиевой интоксикации для снижения всасывания фосфата в кишечнике вместо гидроксида алюминия назначают севеламер (ренагель) и другие вещества, связывающие фосфат. Всасываемые соли кальция применяют только в низких дозах во избежание накопления фосфатных солей кальция в сыворотке. Задача сводится к поддержанию нормальных уровней кальция, фосфата и щелочной фосфатазы в сыворотке. Такое лечение более эффективно в случаях кистозно-фиброзного остита, чем остеомаляции.

Для профилактики апластической остеопатии концентрацию интактного ПТГ следует поддерживать на уровне, несколько превышающем верхнюю границу нормы. Оптимальная концентрация интактного ПТГ для сохранения плотности кости у больных с хронической почечной недостаточностью, находящихся на диализе, неизвестна. В таких условиях новые методы определения «биоактивного», или «цельного», ПТГ лучше отражают содержание молекул ПТГ полной длины (1–84). Как отмечено выше, алюминиевая интоксикация как причина апластической остеопатии в настоящее время встречается редко, и механизмы развития этой формы почечной остеодистрофии чаще всего остаются неизвестными.

Больные с алюминиевой интоксикацией очень чувствительны к кальцитриолу и кальцию, которые приводят к быстрому развитию гиперкальциемии и практически не устраняют костные дефекты. В таких случаях может помочь дефероксамин, применяемый также для связывания железа.

Тяжелый вторичный гиперпаратиреоз поддается лечению с большим трудом. Кальциевые добавки способствуют развитию гиперкальциемии. Внутривенное введение кальцитриола при гемодиализе избирательно ингибирует секрецию ПТГ и слабее повышает уровень кальция в сыворотке.

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

Для лечения таких больных недавно предложены аналоги кальцитриола, практически не повышающие уровень кальция в сыворотке, например кальцимиметик цинакальцет. Цинакальцет ингибирует секрецию ПТГ, активируя CaR на клетках околощитовидных желез, и тем самым является эффективным средством лечения вторичного гиперпаратиреоза при уремии.

ЛИТЕРАТУРА

Обмен кальция

Carmeliet G et al: Disorders of calcium homeostasis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2003;17:529. [PMID: 14687587]

Levine MA.: Normal mineral homeostasis. Interplay of parathyroid hormone and vitamin D. Endo Dev 2003;6:14. [PMID: 12964423]

Паратиреоидный гормон, ПТГ-подобный пептид и их рецепторы

Gensure RC, Gardella TJ, Juppner H: Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide, and their receptors. Biochem Biophys Res Commun 2005;328:666. [PMID: 15694400]

Murray TM et al: Parathyroid hormone secretion and action: evidence for discrete receptors for the carboxyl-terminal region and related biological actions of carboxyl-terminal ligands. Endocr Rev 2005;26:78. [PMID: 15689574]

Кальцитонин

Findlay DM, Sexton PM: Calcitonin. Growth Factors 2004;22:217. [PMID: 15621724]

Muff R et al: Biological importance of the peptides of the calcitonin family as revealed by disruption and transfer of corresponding genes. Peptides 2004;25:2027. [PMID: 15501537]

Витамин D

Bouillon R, Van Cromphaut S, Carmeliet G: Intestinal calcium absorption: molecular vitamin D mediated mechanisms. J Cell Biochem 2003;88:332. [PMID: 12520535]

Hollis BW: Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. J Nutr 2005;135:317. [PMID: 15671234]

Malloy PJ, Feldman D: Hereditary 1,25-Dihydroxyvitamin D-resistant rickets. Endocr Dev 2003;6:175. [PMID: 12964432]

Vieth R: Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. Am J Clin Nutr 1999;69:842. [PMID: 10232622]

Медуллярный рак щитовидной железы

Carling T: Multiple endocrine neoplasia syndrome: genetic basis for clinical management. Curr Opin Oncol 2005;17:7. [PMID: 15608505]

Fitze G: Management of patients with hereditary medullary thyroid carcinoma. Eur J Pediatr Surg 2004;14:375. [PMID: 15630638]

Gertner ME, Kebebew E: Multiple endocrine neoplasia type 2. Curr Treat Options Oncol 2004;5:315. [PMID: 15233908]

Lips CJ, Hoppener JW, Thijssen JH: Medullary thyroid carcinoma: role of genetic testing and calcitonin measurement. Ann Clin Biochem 2001;38(Pt 3):168. [PMID: 11392493]

Massoll N, Mazzaferri EL: Diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma. Clin Lab Med 2004;24:49. [PMID: 15157557]

Гиперкальциемия

Bilezikian JP et al: Primary hyperparathyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical features. J Intern Med 2005;257:6. [PMID: 15606372]

Bilezikian JP et al: Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:5353. [PMID: 12466320]

Conron M, Young C, Beynon HL: Calcium metabolism in sarcoidosis and its clinical implications. Rheumatology (Oxford) 2000;39:707. [PMID: 10908687]

Iqbal AA et al: Hypercalcemia in hyperthyroidism: patterns of serum calcium, parathyroid hormone, and 1,25-dihydroxyvitamin D3 levels during management of thyrotoxicosis. Endocr Pract 2003;9:517. [PMID: 14715479]

Kifor O et al: Activating antibodies to the calcium-sensing receptor in two patients with autoimmune hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:548. [PMID: 14764760]

Marx SJ: Molecular genetics of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2. Nat Rev Cancer 2005;5:367. [PMID: 15864278]

Pallais JC et al: Acquired hypocalciuric hypercalcemia due to autoantibodies against the calcium-sensing receptor. N Engl J Med 2004;351:362. [PMID: 15269316]

Peacock M et al: Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:135. [PMID: 15522938]

Ralston SH et al: Medical management of hypercalcemia. Calcif Tis Int 2004;74:1. [PMID: 14523593]

Saunders Y et al: Systematic review of bisphosphonates for hypercalcaemia of malignancy. Palliat Med 2004;18:418. [PMID: 15332420]

Shattuck TM et al: Somatic and germ-line mutations of the HRPT2 gene in sporadic parathyroid carcinoma. N Engl J Med 2003;349:1722. [PMID: 14585940]

Silverberg SJ et al: A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. N Engl J Med 1999;341:1249. [PMID: 10528034]

Simonds WF et al: Familial isolated hyperparathyroidism: clinical and genetic characteristics of 36 kindreds. Medicine (Baltimore) 2002;81:1. [PMID: 11807402]

Stewart AF: Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. N Engl J Med 2005;352:373. [PMID: 15673803]

Tan MH et al: Loss of parafibromin immunoreactivity is a distinguishing feature of parathyroid carcinoma. Clin Cancer Res 2004;10:6629. [PMID: 15475453]

Tfelt-Hansen J, Brown EM: The calcium-sensing receptor in normal physiology and pathophysiology: a review. Crit Rev Clin Lab Sci 2005;42:35. [PMID: 15697170]

Гипокальциемия

Bastepe M, Juppner H: GNAS locus and pseudohypoparathyroidism. Horm Res 2005;63:65. [PMID: 15711092]

Bhattacharyya A et al: Hungry bone syndrome—revisited. J R Coll Phys Edinb 2002;32:83.

Buzi F et al: Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome: time to review diagnostic criteria? J Clin Endocrinol Metab 2003;88:3146. [PMID: 12843157]

Cuneo BF: 22q11.2 deletion syndrome: DiGeorge, velocardiofacial, and conotruncal anomaly face syndromes. Curr Opin Pediatr 2001;13:465. [PMID: 11801894]

Ding C, Buckingham B, Levine MA: Familial isolated hypoparathyroidism caused by a mutation in the gene for the transcription factor GCMB. J Clin Inv 2001;108:1215. [PMID: 11602629]

Soderbergh A et al: Prevalence and clinical associations of 10 defined autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrome type I. J Clin Endo Metab 2004;89:557. [PMID: 14764761]

Van Esch H, Devriendt K: Transcription factor GATA3 and the human HDR syndrome. Cell Mol Life Sci 2001;58:1296. [PMID: 11577985]

Weinstein LS et al: Minireview: GNAS: normal and abnormal functions. Endocrinology 2004;145:5459. [PMID: 15331575]

Winer KK et al: Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1-34) versus calcitriol and calcium. J Clin Endo Metab 2003;88:4214. [PMID: 12970289]

Строение и обновление костной ткани

Ducy P, Schinke T, Karsenty G: The osteoblast: a sophisticated fibroblast under central surveillance. Science 2000;289:1501. [PMID: 10968779]

Hofbauer LC et al: The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. J Bone Min Res 2000;15:2 [PMID: 10646108]

Knothe Tate ML et al: The osteocyte. Int J Biochem Cell Biol 2004;36:1. [PMID: 14592527]

Manolagas SC, Kousteni S, Jilka RL: Sex steroids and bone. Recent Prog Horm Res 2002;57:385. [PMID: 12017554]

Zaidi M et al: Osteoclastogenesis, bone resorption, and osteoclastbased therapeutics. J Bone Min Res 2003;18:599. [PMID: 12674320]

Остеопороз

Baldock PA, Eisman JA: Genetic determinants of bone mass. Curr Opin Rheumatol 2004;16:450. [PMID: 15201610]

Bischoff-Ferrari HA et al: Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2005;293:2257. [PMID: 15886381]

Black D et al: Randomization of alendronate or risk of fracture in women with existing vertebral fractures. The Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet 1996;348:1535. [PMID: 8950879]

Black DM et al: The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2003;349:1207. [PMID: 14500804]

Boyden LM et al: High bone density due to a mutation in LDL-receptor-related protein 5. N Engl J Med 2002;346:1513. [PMID: 12015390]

Chesnut III CH et al: Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. J Bone Min Res 2004;19:1241. [PMID: 15231010]

Dempster DW: The pathophysiology of bone loss. Clin Geriatr Med 2003;19:259. [PMID: 12916285]

Finkelstein JS et al: The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. N Engl J Med 2003;349:1216. [PMID: 14500805]

Gong Y et al: LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. Cell 2001;107:513. [PMID: 11719191]

Kanis JA et al: A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. J Bone Miner Res 2004:19:893. [PMID: 15125788]

Mellstrom DD et al: Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int 2004;75:462. [PMID: 15455188]

Neer RM et al: Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2001;344:1434. [PMID: 11346808]

Orwoll E et al: Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. N Engl J Med 2000;343:604. [PMID: 10979796]

Orwoll ES et al: The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1–34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. J Bone Min Res 2003;18:9. [PMID: 12510800]

Raisz LG: Clinical practice. Screening for osteoporosis. N Engl J Med 2005;353:164. [PMID: 16014886]

Reid IR et al: Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. N Engl J Med 2002; 346:653. [PMID: 11870242]

Silverman SL: Calcitonin. Endo Metab Clin North Am 2003;32:273. [PMID: 12699303]

Siris ES et al: Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. Arch Intern Med 2004;164:1108. [PMID: 15159268]

Остеомаляция

Bernstein CN, Leslie WD: The pathophysiology of bone disease in gastrointestinal disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 2003;15:857. [PMID: 12867794]

De Prisco C, Levine SN: Metabolic bone disease after gastric bypass surgery for obesity. Am J Med Sci 2005;329:57. [PMID: 15711420]

Drezner MK: Hypophosphatemic rickets. Endo Dev 2003;6:126. [PMID: 12964430]

Lawson J: Drug-induced metabolic bone disorders. Semin Musculoskelet Radiol 2002;6:285. [PMID: 12541185]

ФРФ23

Dunstan CR, Zhou H, Seibel MJ: Fibroblast growth factor 23: a phosphatonin regulating phosphate homeostasis? Endocrinology 2004;145:3084. [PMID: 15198971]

Jonsson KB et al: Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia. N Engl J Med 2003;348:1656. [PMID: 12711740]

Schiavi SC, Kumar R: The phosphatonin pathway: new insights in phosphate homeostasis. Kidney Int 2004;65:1. [PMID: 14675031]

White KE et al: The autosomal dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) gene is a secreted polypeptide overexpressed by tumors that cause phosphate wasting. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:497. [PMID: 11157998]

Болезнь Педжета

Cundy T et al: A mutation in the gene TNFRSF11B encoding osteoprotegerin causes an idiopathic hyperphosphatasia phenotype. Hum Mol Genet 2002;11:2119. [PMID: 12189164]

Hocking LJ et al: Novel UBA domain mutations of SQSTM1 in Paget's disease of bone: genotype phenotype correlation, functional analysis, and structural consequences. J Bone Min Res 2004;19:1122. [PMID: 15176995]

Hughes AE et al: Mutations in TNFRSF11A, affecting the signal peptide of RANK, cause familial expansile osteolysis. Nat Genet 2000;24:45. [PMID: 10615125]

Leach RJ, Singer FR, Roodman GD: The genetics of Paget's disease of the bone. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:24. [PMID: 11231972]

Roodman GD, Windle JJ: Paget disease of bone. J Clin Inv 2005;115:200. [PMID: 15690073]

White MP et al: Osteoprotegerin deficiency and juvenile Paget's disease. N Engl J Med 2002;347:175. [PMID: 12124406]

Почечная остеодистрофия

Block GA et al: Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. N Engl J Med 2004;350:1516. [PMID: 15071126]

Brossard JH, Yamamoto LN, D'Amour P: Parathyroid hormone metabolites in renal failure: bioactivity and clinical implications. Semin Dial 2002;15:196. [PMID: 12100458]

Cunningham J: New Vitamin D analogues for osteodystrophy in chronic kidney disease. Pediatr Nephrol 2004;19:705. [PMID: 15141342]

de Francisco AL: Secondary hyperparathyroidism: review of the disease and its treatment. Clin Ther 2004;26:1976. [PMID: 15823762]

Martin KJ, Akhtar I, Gonzalez EA: Parathyroid hormone: new assays, new receptors. Semin Nephrol 2004;24:3. [PMID: 14730504]

Moe SM, Drueke TB: Management of secondary hyperparathyroidism: the importance and the challenge of controlling parathyroid hormone levels without elevating calcium, phosphorus, and calcium-phosphorus product. Am J Nephrol 2003;23:369. [PMID: 14551461]

Глюкокортикоиды и надпочечниковые андрогены 20

Девид К. Эйрон (David C. Aron), Джеймс У. Финдлинг (James W. Findling), Дж. Блейк Тирелл (J. Blake Tyrrell)

Сокращения

АВП	аргинин-вазопрессин
АДГ	антидиуретический гормон (вазопрессин)
АКТГ	адренокортикотропный гормон
АРП	активность ренина плазмы
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
ГГН	гипоталамус–гипофиз–надпочечники
ГнРГ	гонадотропин-рилизинг гормон
ГР	гормон роста
ГСПГ	глобулин, связывающий половые гормоны
ДГЭА	дегидроэпиандростерон
ДОК	дезоксикортикостерон
ЖИП	желудочный ингибиторный полипептид (глюкозозависимый инсулинотропный пептид)
ЖКОДЦ	жирные кислоты с очень длинной цепью
ИЛ	интерлейкин
ИРМА	иммунорадиометрический анализ
ИФР-1	инсулиноподобный фактор роста-1
КРГ	кортикотропин-рилизинг гормон
КСГ	кортикостероид-связывающий глобулин
КТ	компьютерная томография
ЛГ	лютеинизирующий гормон
ЛПТ	липотропин
МРТ	магнитно-резонансная томография
НКС	нижний каменистый синус
ПРЛ	пролактин
ПТГ	паратиреоидный гормон
РИА	радиоиммунологический анализ
ТРГ	тиреотропин-рилизинг гормон
ТТГ	тиреотропный гормон
APECED	(Autoimmune PolyEndocrinopathy, Candidiasis, Ectodermal Dystrophy) — аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го (ювенильного) типа
HLA	лейкоцитарные антигены человека
DAX1	продукт гена X-хромосомы, ассоциированного с дозочувствительной реверсией пола и врожденной гипоплазией надпочечников
SF-1	стероидогенный фактор-1
StAR	белок острой регуляции стероидогенеза

В корковом веществе надпочечников вырабатывается множество стероидных гормонов, наиболее важными среди которых являются кортизол, альдостерон и андрогены. Нарушения функции коры надпочечников лежат в основе синдрома Кушинга, аддисоновой болезни (первичной надпочечниковой недостаточности), гиперальдостеронизма и синдромов их врожденной гиперплазии. В данной главе обсуждаются только глюкокортикоиды и надпочечниковые андрогены. Нарушения секреции альдостерона рассматриваются в гл. 21, а врожденные дефекты биосинтеза кортикостероидов — в гл. 21 и 15. Усилению эффектов андрогенов, приводящему к гирсутизму и вирилизации, посвящена гл. 14.

Возможность определения уровней глюкокортикоидов, андрогенов и АКТГ в плазме упростила диагностику нарушений функции коры надпочечников, а успехи хирургического и медикаментозного лечения таких нарушений значительно улучшили прогноз для соответствующих больных.

ЭМБРИОЛОГИЯ И АНАТОМИЯ

Эмбриология

Корковое вещество надпочечников имеет мезенхимальное происхождение и образуется из закладки клеток, экспрессирующих специфические факторы транскрипции. На 2-м месяце внутриутробной жизни корковое вещество уже можно различить как отдельный орган, состоящий из **фетальной** и **дефинитивной** (подобной зрелой коре) **зон**. Затем этот орган быстро увеличивается; к середине беременности его размеры превышают размеры

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

почек, а вес по отношению к весу тела гораздо больше, чем у взрослых людей, причем основную массу коркового вещества составляет фетальная зона. В развитии и дифференцировке надпочечников важнейшую роль играют гены, кодирующие ряд факторов транскрипции, в частности — SF-1 (стероидогенный фактор-1) и DAX1; мутации гена *DAX1* лежат в основе врожденной гипоплазии надпочечников. К середине беременности устанавливается контроль АКТГ над корой надпочечников плода, но поскольку в фетальной зоне отсутствует 3β-гидроксистероиддегидрогеназа (см. ниже), эти железы продуцируют в основном дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и ДГЭА-сульфат, которые, подвергаясь 16α-гидроксилированию в печени, служат предшественниками эстрогенов, вырабатываемых плацентой. Дефинитивная зона коры надпочечников плода синтезирует кортизол. Мутации генов рецепторов АКТГ или меланокортина-2 лежат в основе семейной недостаточности глюкокортикоидов (изолированной резистентности к АКТГ).

Анатомия

Фетальная зона сохраняется до самого рождения, после чего постепенно атрофируется и к 3-месячному возрасту полностью исчезает. Соответственно значительно уменьшается и вес надпочечников. В течение 3 лет из клеток внешнего слоя коры формируются три зоны, характерные для зрелого организма: клубочковая, пучковая и сетчатая.

Надпочечники взрослого человека (общим весом 8–10 г) располагаются в забрюшинном пространстве выше и медиальнее верхних полюсов почек (рис. 20.1) и окружены фиброзной капсулой. На долю коркового вещества приходится 90%, а на долю мозгового — 10% их веса.

Кора надпочечников обильно васкуляризована; артериальная кровь поступает в нее по ветвям нижней диафрагмальной артерии, почечной артерии и аорты. Мелкие ветви этих сосудов образуют под капсулой надпочечников артериальное сплетение. Отсюда по тонким каналам (синусам) кровь проникает в корковое и мозговое вещество и оттекает по центральной вене каждой железы. Правая надпочечниковая вена впадает прямо в нижнюю полую вену, а левая — в левую почечную вену. Поэтому катетеризировать левую надпочечниковую вену легче, чем правую.

Гистология

В коре надпочечников, как уже отмечалось, различают три зоны: клубочковую (наружную), пучковую (промежуточную) и сетчатую (внутреннюю) (рис. 20.2), хотя пучковая и сетчатая зоны

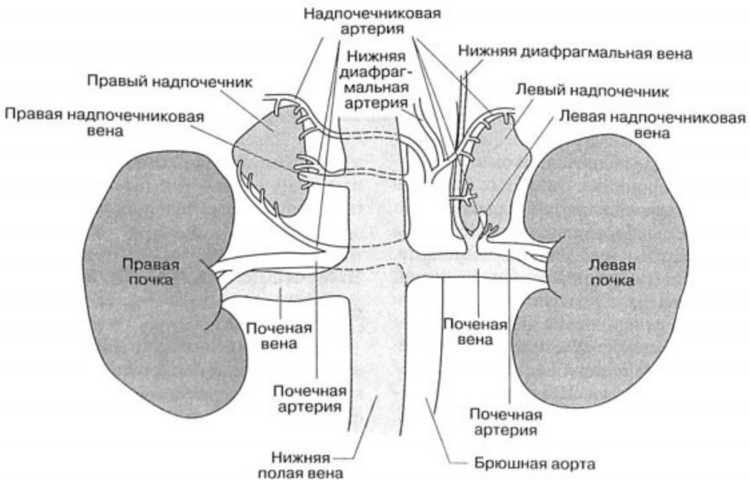


Рис. 20.1. Локализация и кровоснабжение надпочечников (схема). (*Miller W.L., Tyrrell J.B.:* The adrenal cortex/In: Endocrinology and Metabolism. 4[th] ed. Felig P. et al. [editors]. McGraw-Hill, 2002. Воспроизведено с разрешения.)

функционируют как одно целое (см. ниже). В **клубочковой зоне**, вырабатывающей альдостерон и занимающей по объему 15% всего коркового вещества, отсутствует 17α-гидроксилаза, и поэтому эта зона лишена способности продуцировать кортизол и андрогены (см. ниже и гл. 21). Расположенная непосредственно под капсулой надпочечников, клубочковая зона имеет нечеткую структуру и состоит из мелких клеток с небольшим содержанием липидов. Наиболее широкий слой коры надпочечников — **пучковая зона**; на ее долю приходится 75% объема всей железы. В ней синтезируется кортизол и андрогены. Клетки пучковой зоны более крупные, содержат больше липидов, и поэтому кажутся прозрачными. Они расположены продольными пучками между узкой сетчатой зоной и наружной клубочковой зоной. Внутренняя **пучковая зона**, окружающая мозговое вещество надпочечников, также вырабатывает кортизол и андрогены. Компактные клетки этой зоны содержат мало липидов, но богаты гранулами липофусцина. Пучковая и сетчатая зоны регулируются АКТГ; повышение или снижение уровня АКТГ изменяет как структуру, так и функцию этих зон. При недостаточности АКТГ обе они атрофируются, а избыток АКТГ приводит к их гиперплазии и гипертрофии. При хронической стимуляции АКТГ из прозрачных клеток пучковой зоны постепенно исчезают липиды, и они становятся похожими на клетки сетчатой зоны. Компактные клетки сетчатой зоны распространяются вверх, достигая наружной капсулы железы. Считается, что АКТГ остро увеличивает продукцию кортизола пучковой зоной, сетчатая же зона обеспечивает базальную секрецию глюкокортикоидов.

БИОСИНТЕЗ КОРТИЗОЛА И НАДПОЧЕЧНИКОВЫХ АНДРОГЕНОВ

Стероидогенез

Главными гормонами коры надпочечников являются кортизол, андрогены и альдостерон. Нумерация атомов углерода в молекуле стероидов показана на рис. 20.3, а основные пути биосинтеза и промежуточные продукты — на рис. 20.4 и 20.5.

Пути синтеза надпочечниковых стероидов были выяснены благодаря анализу ферментов стероидогенеза. Большинство этих ферментов принадлежит к семейству оксидаз P450 (современные и прежние названия приведены в табл. 20.1). Фермент

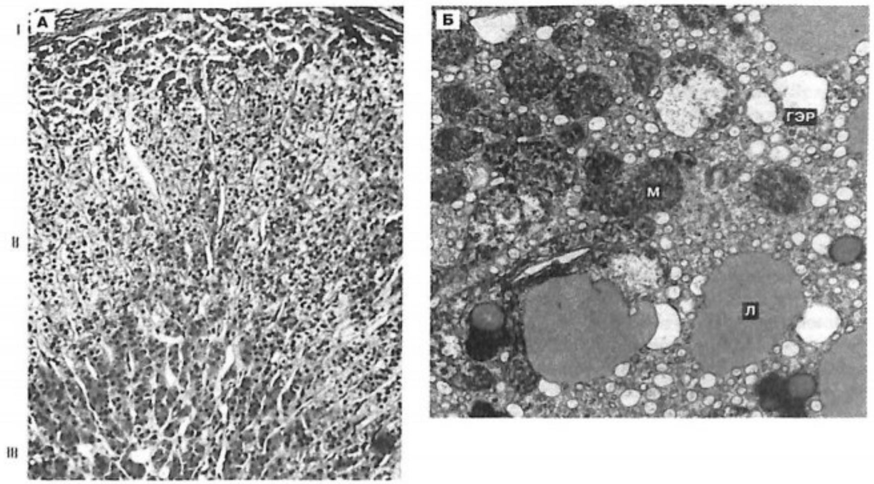


Рис. 20.2. Микрофотография коры надпочечников (окраска гематоксилин-эозином). ***А:*** Общий вид при малом увеличении. I — клубочковая зона; II — пучковая зона; III — сетчатая зона. (*Junqueira L.C., Carneiro J.:* Basic Histology, 7[th] ed. McGraw-Hill, 1992. Воспроизведено с разрешения.) ***Б:*** Электронная микроскопия стероидпродуцирующей клетки коры надпочечников (М — крупная митохондрия с трубчатыми кристами; ГЭР — гладкий эндоплазматический ретикулум; Л — липидная вакуоль). (Любезно предоставлено д-ром Medhat O. Hasan, Pathology Department, Louis Stokes Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center.)

$P450_{SCC}$ (кодируемый геном *CYP11A*, расположенным на хромосоме 15) отщепляет боковую цепь холестерина. Фермент P450c11 (кодируемый геном *CYP11β1*, расположенным на хромосоме 8) катализирует 11β-гидроксилирование 11-дезоксикортизола и 11-дезоксикортикостерона (ДОК) с образованием соответственно кортизола и кортикостерона в сетчатой и пучковой зонах. В клетках клубочковой зоны ген *CYP11β2* (также локализованный на хромосоме 8) кодирует фермент P450альдо (альдостеронсинтазу), который катализирует 11β-гидроксилирование, 18-гидроксилирование и 18-окисление 11-ОК, превращая его в кортикостерон и далее — в 18-гидроксикортикостерон и альдостерон. Все эти реакции протекают в митохондриях клеток. В эндоплазматическом ретикулуме фермент P450c17 (кодируемый геном *CYP17*, расположенным на хромосоме 10) обладает 17α-гидроксилазной и 17,20-лиазной активностями. Здесь же фермент P450c21 (кодируемый геном *CYP21A2*) гидроксилирует прогестерон и 17-гидроксипрогестерон по 21-му углеродному атому. 3β-гидроксистероиддегидрогеназной и $\Delta^{5,4}$-изомеразной активностями обладает один и тот же микросомный фермент, не принадлежащий к семейству цитохрома P450 (см. рис. 20.4).

А. Зоны и стероидогенез

Из-за различия ферментов в клубочковой и двух внутренних зонах кора надпочечников функционирует как две железы, которые по-разному регулируются и секретируют разные гормоны. Так, в клубочковой зоне, продуцирующей альдостерон, отсутствует 17α-гидроксилаза, и поэтому невозможен синтез 17α-гидроксипрегненолона и 17α-гидроксипрогестерона, являющихся предшественниками кортизола и надпочечниковых андрогенов. Синтез альдостерона клетками этой зоны регулируется ренин-ангиотензиновой системой и калием (см. гл. 21).

Пучковая и сетчатая зоны (см. рис. 20.4) продуцируют кортизол, андрогены и небольшое количество эстрогенов. Эти зоны регулируются в основном АКТГ. В них не экспрессируется ген *CYP11B2* (кодирующий P450альдо), и поэтому превращение 11-ОК в альдостерон невозможно (см. гл. 21).

Б. Поглощение и синтез холестерина

Синтез кортизола и андрогенов в пучковой и сетчатой зонах (как и синтез всех других стероидных гормонов) начинается с холестерина. Главным источником холестерина для надпочечников служат

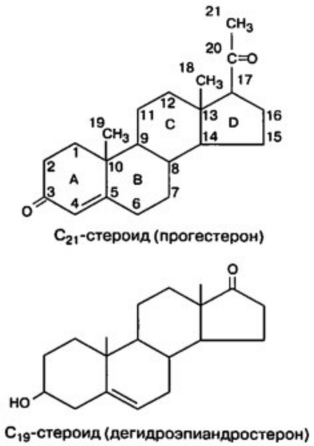


Рис. 20.3. Структура надпочечниковых стероидов. Буквами A, B, C и D обозначены кольца в молекуле прогестерона, а цифрами — положение атомов углерода в его молекуле. Расположение угловых метильных групп (в положении 18 и 19) обычно обозначают просто прямыми линиями (нижняя формула). Дегидроэпиандростерон является 17-кетостероидом; он образуется при замене боковой цепи 17-гидроксипрегненолона на кето-группу. (*Ganong W.*: Review of Medical Physiology, 14th ed. McGraw-Hill, 1989. Воспроизведено с разрешения.)

липопротеины плазмы, хотя холестерин синтезируется из ацетата и в самих надпочечниках. На долю холестерина, поступающего с ЛПНП, приходится 80% его запасов в надпочечниках. При стимуляции этих желез стероиды быстро синтезируются из небольшого количества свободного холестерина. Одновременно активируется гидролиз запасенных эфиров холестерина, усиливается захват липопротеинов из плазмы и ускоряется синтез холестерина из ацетата. Эти быстрые реакции опосредуются белком острой регуляции стероидогенеза (StAR) — митохондриальным фосфопротеином, который ускоряет перенос холестерина с наружной мембраны митохондрий во внутреннюю. Мутации гена StAR лежат в основе врожденной липоидной гиперплазии надпочечников, уже с рождения характеризующейся тяжелой недостаточностью кортизола и альдостерона.

В. Метаболизм холестерина

Реакцией, лимитирующей скорость стероидогенеза в надпочечниках, является превращение холестерина в прегненолон, и именно эта реакция

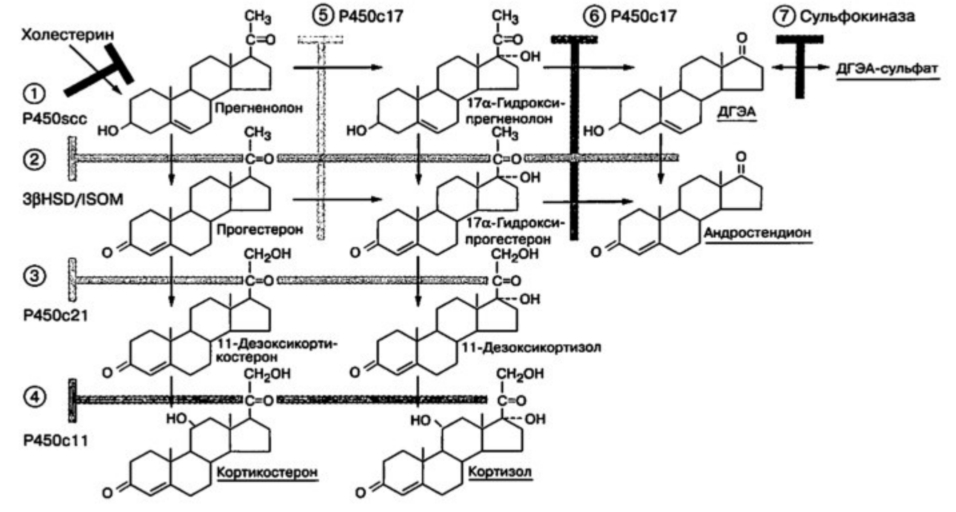


Рис. 20.4. Биосинтез стероидов в пучковой и сетчатой зонах коры надпочечников. Подчеркнуты главные продукты. Ферменты помечены номерами в кружках слева и сверху схемы, а сами катализируемые реакции — темными полосами. 1 — $P450_{SCC}$ (холестерин-20,22-гидроксилаза: 20,22-десмолаза); 2 — 3β-гидроксистероиддегидрогеназа/изомераза: δ^5-оксостероидизомераза; 3 — P450c21 (21α-гидроксилаза); 4 — P450c11 (11β-гидроксилаза); 5 — P450c17 (17α-гидроксилаза); 6 — P450c17 (17,20-лиаза/десмолаза); 7 — сульфокиназа (см. также рис. 20.2, 11.4 и 13.13). (*Ganong W.F.*: Review of Medical Physiology, 14th ed. McGraw-Hill, 1989. Воспроизведено с разрешения.)

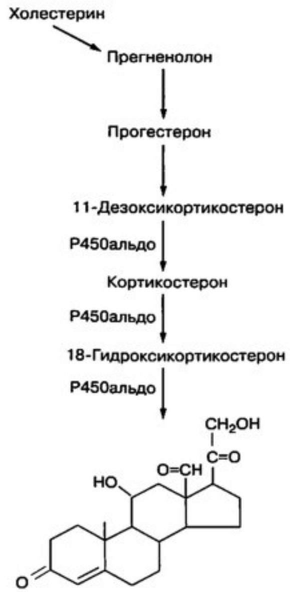
является главным объектом влияния АКТГ. Она протекает в митохондриях и включает два гидроксилирования с последующим отщеплением боковой цепи холестерина. Все эти превращения катализируются одним ферментом — CYP11A. Каждый этап требует присутствия кислорода и пары электронов, донором которых служит НАДФН. Флавопротеин адренодоксинредуктаза переносит эти электроны на железосерный протеин адренодоксин и с него на CYP11A. Как адренодоксинредуктаза, так и адренодоксин принимают участие и в реакции, катализируемой CYP11B1 (см. выше). Перенос электронов на микросомный цитохром P450 происходит с участием P450-редуктазы (другого флавопротеина). Образовавшийся прегненолон для дальнейших превращений должен покинуть митохондрию.

Г. Синтез кортизола

Синтезу кортизола предшествует 17α-гидроксилирование прегненолона с образованием 17α-гидроксипрегненолона под действием фермента CYP17 в гладком эндоплазматическом ретикулуме. Затем 5,6-двойная связь в17α-гидроксипрегненолоне трансформируется в 4,5-двойную связь под действием ферментного комплекса 3β-гидроксистероиддегидрогеназы: $\Delta^{5,4}$-оксостероидизомеразы, который также локализован в гладком эндоплазматическом ретикулуме. Альтернативная (менее значимая) реакция, протекающая в пучковой зоне, сводится к превращению прегненолона в прогестерон и далее — в 17α-гидроксипрогестерон (см. рис. 20.4).

Следующий этап, который опять-таки происходит в микросомах и катализируется CYP21A2, заключается в 21-гидроксилировании 17α-гидроксипрогестерона с образованием 11-дезоксикортизола. Это соединение подвергается 11β-гидроксилированию в митохондриях (CYP11B1) с образованием кортизола. В пучковой и сетчатой зонах образуются также 11-ОК, 18-гидроксидезоксикортикостерон и кортикостерон. Однако, как отмечено выше, отсутствие в этих зонах митохондриального фермента CYP11B2 исключает возможность синтеза в них альдостерона

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/



Альдостерон

Рис. 20.5. Биосинтез стероидов в клубочковой зоне коры надпочечников. Стадии превращения холестерина в 11-дезоксикортикостерон те же, что в пучковой и сетчатой зонах. Однако в клубочковой зоне отсутствует 17α-гидроксилаза, и поэтому кортизол в ней не вырабатывается. Превращение кортикостерона в 18-гидроксикортикостерон и альдостерон происходит только в клубочковой зоне. Один и тот же фермент, Р450альдо, катализирует превращение 11-дезоксикортикостерона в кортикостерон и далее — в 18-гидроксикортикостерон и альдостерон (см. также рис. 20.2 и 11.4). (*Ganong W.F.:* Review of Medical Physiology, 14th ed. McGraw-Hill, 1989. Воспроизведено с разрешения.)

(см. рис. 20.5). В базальных условиях (т. е. в отсутствие стресса) скорость секреции кортизола колеблется от 8 до 25 мг (22–69 мкмоль), составляя в среднем 9,2 мг (25 мкмоль) в сутки.

Д. Синтез андрогенов

Образование надпочечниковых андрогенов из прегненолона и прогестерона требует предварительного 17α-гидроксилирования (CYP17), которое невозможно в клубочковой зоне. Наибольшее количество андрогенов образуется в результате превращения 17α-гидроксипрегненолона в соединения с 19 углеродными атомами — ДГЭА и ДГЭА-сульфат. Микросомная 17,20-десмолаза (CYP17) отщепляет от 17α-гидроксипрегненолона его двухуглеродную боковую цепь в 17-м положении, приводя к образованию ДГЭА, который содержит кетогруппу у C_{17}. ДГЭА под действием сульфокиназы превращается в ДГЭА-сульфат (реакция обратима). Другой надпочечниковый андроген, андростендион, образуется в основном из ДГЭА (под действием CYP17) и, возможно, из 17α-гидроксипрогестерона (также под действием CYP17). Андростендион может превращаться в тестостерон, хотя надпочечники секретируют минимальные количества последнего. Сами по себе надпочечниковые андрогены (ДГЭА, ДГЭА-сульфат и андростендион) обладают очень слабой андрогенной активностью, и маскулинизирующее влияние этих соединений обусловлено их периферическим превращением в более активные андрогены — тестостерон и дигидротестостерон. ДГЭА и ДГЭА-сульфат секретируются надпочечниками в бóльших количествах, чем андростендион, но с качественной стороны последний играет более важную роль, поскольку легче превращается на периферии в тестостерон (см. гл. 13). Недавно показано, что синтез некоторых стероидных гормонов происходит также в нервной ткани и сердце, где они действуют, по-видимому, как паракринные или аутокринные факторы. Ферменты стероидогенеза (например, 3β-гидроксистероиддегидрогеназа и ароматаза) экспрессируются во многих тканях.

Регуляция секреции

А. Секреция КРГ и АКТГ

АКТГ, тропный гормон для пучковой и сетчатой зон надпочечников, является основным регулятором продукции кортизола и надпочечниковых андрогенов. Однако в регуляции этих процессов играют роль и вещества, вырабатываемые в самих надпочечниках — нейротрансмиттеры, нейропептиды и оксид азота. Секреция АКТГ, в свою очередь, регулируется ЦНС и гипоталамусом, где вырабатываются нейротрансмиттеры, кортикотропин-рилизинг гормон (КРГ) и аргинин-вазопрессин (АВП). Нейроэндокринный контроль секреции КРГ и АКТГ осуществляется посредством трех механизмов (см. ниже и гл. 5).

Б. Влияние АКТГ на кору надпочечников

Уже в первые минуты после введения АКТГ увеличивается уровень стероидов в плазме. В надпочечниках возрастает синтез РНК, ДНК и белка. Хроническая стимуляция АКТГ приводит

Таблица 20.1. Основные компоненты стероидогенеза[1]

Фермент	Ген	Хромосома	Активность	Субклеточная локализация	Экспрессия в тканях
Острый регулятор стероидогенеза (StAR)	StAR	8p11.2	Активация бензодиазепиновых рецепторов периферического типа	Наружная мембрана митохондрий	Все стероид-продуцирующие клетки (исключая плаценту), шванновские клетки и головной мозг
Бензодиазепиновый рецептор периферического типа	PDA	22q13.31	Регуляция холестериновых каналов	Формирует каналы в местах контакта наружной и внутренней мембран митохондрий	Все стероид-продуцирующие клетки
$P450_{scc}$	CYP11A	15q23–24	20,22-десмолаза холестерина	Матриксная сторона внутренней мембраны митохондрий	Все стероид-продуцирующие клетки
3β-Гидроксистероиддегидрогеназа (ГСД)/изомераза	3β-Гидроксистероид-дегидрогеназа тип I	1p13. Локусы HSD3B1 и HSD3B2 отстоят на 1–2 см от центромерного маркера D125	3β-гидроксистероиддегидрогеназа, $\Delta^{5,4}$-оксостероидизомераза	Гладкий эндоплазматический ретикулум	Клетки синцитиотрофобласта, сальные железы
	3β-Гидроксистероид-дегидрогеназа тип II				Дефинитивная зона коры надпочечников и гонады. В фетальной зоне коры отсутствует
P450c21	CYP21B	6p21.3 (вблизи локуса HLA)	21-гидроксилаза	Гладкий эндоплазматический ретикулум	Только в коре надпочечников (во всех зонах); низкий уровень в фетальной зоне
	CYP21A	6p21.3 (вблизи локуса HLA)	Псевдоген		

Окончание табл. 20.1

Фермент	Ген	Хромосома	Активность	Субклеточная локализация	Экспрессия в тканях
P450c11	CYP11B1	8q21–22	11β-гидроксилаза	Матриксная сторона внутренней мембраны митохондрий	Только в пучковой и сетчатой зонах коры надпочечников; низкий уровень в фетальной зоне
P450альдо	CYP11B2	8q24.3	Альдостерон-синтаза: 11β-гидроксилаза, 18-гидроксилаза, 18-оксидаза	Матриксная сторона внутренней мембраны митохондрий	Только в клубочковой зоне коры надпочечников; низкий уровень в фетальной зоне
P450c17	CYP17	10q24–25	17α-гидроксилаза, 17,20-лиаза	Гладкий эндоплазматический ретикулум	Отсутствует в клубочковой зоне у взрослых, плаценте и дефинитивной зоне у плода до третьего триместра беременности
P450аром	CYP19	15q	Ароматаза	Гладкий эндоплазматический ретикулум	

[1] *Kacsoh B.* Endocrine Physiology. McGraw-Hill, 2000 (модифицировано).

к гиперплазии и гипертрофии коры надпочечников, и наоборот — дефицит АКТГ тормозит стероидогенез и сопровождается атрофией коры надпочечников, снижением веса этих желез и содержания белка и нуклеиновых кислот в них.

В. АКТГ и стероидогенез

АКТГ с высоким сродством связывается со своими рецепторами на плазматической мембране клеток коры надпочечников, что приводит к активации аденилатциклазы и увеличению в клетках количества цАМФ. Последний, в свою очередь, активирует внутриклеточные протеинкиназы (рис. 20.6) и StAR. Возрастает активность холестеринэстеразы, тормозится синтез эфиров холестерина и увеличивается захват липопротеинов корой надпочечников. Все это ускоряет образование свободного холестерина и его взаимодействие с ферментом, отщепляющим боковую цепь ($P450_{SCC}$, или CYP11A1) с образованием Δ^5-прегненолона. Эта реакция, как уже отмечалось, лимитирует скорость стероидогенеза.

Г. Нейроэндокринная регуляция

Секреция кортизола строго контролируется АКТГ, и концентрация кортизола в плазме меняется параллельно уровню АКТГ (рис. 20.7). Нейроэндокринная регуляция коры надпочечников складывается из трех механизмов: 1) регуляции эпизодической секреции и суточного ритма; 2) реакции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) системы на стресс; 3) торможения секреции АКТГ кортизолом по механизму обратной связи.

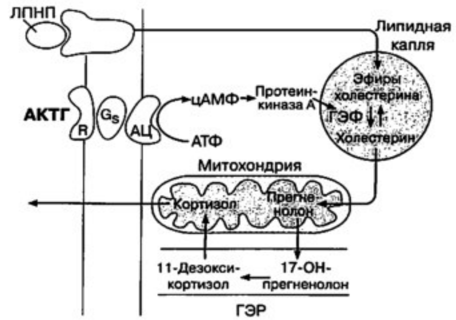


Рис. 20.6. Механизм действия АКТГ на кортизолсекретирующие клетки двух внутренних зон коры надпочечников. Связывание АКТГ со своим рецептором (R) приводит через G_S-белок к активации аденилатциклазы (АЦ). Образующийся при этом цАМФ активирует протеинкиназу А, которая фосфорилирует гидролазу эфиров холестерина (ГЭФ), повышая ее активность. В результате увеличивается количество свободного холестерина и его превращение в прегненолон в митохондриях. В ходе последующих этапов биосинтеза стероидов промежуточные продукты перемещаются из митохондрий в гладкий эндоплазматический ретикулум (ГЭР) и обратно. (*Ganong W.F.:* Review of Medical Physiology, 16th ed. McGraw-Hill, 1993. Воспроизведено с разрешения.)

1. Суточный ритм. На эпизодическую секрецию кортизола накладывается суточный ритм, определяемый ЦНС, которая регулирует количество и амплитуду секреторных выбросов КРГ и АКТГ. Секреция кортизола, низкая в поздние вечерние часы, продолжает снижаться в первые часы сна. Затем она начинает увеличиваться (см. рис. 20.7), но после пробуждения вновь падает. На период максимальной секреции кортизола приходится примерно половина общего суточного его количества. На фоне постепенного снижения секреции кортизола в дневные часы наблюдаются пики меньшей амплитуды, связанные с приемом пищи и физической активностью.

Динамика секреции кортизола может значительно различаться у разных людей и даже у одного и того же человека в зависимости от характера сна, цикла свет–темнота и сроков приемов пищи. Суточный ритм секреции меняется также при физическом (тяжелые заболевания, хирургические операции, травмы или голодание) и психологическом стрессе (страх, эндогенная депрессия, маниакальная стадия маниакально-депрессивного психоза). Он нарушается и при патологических процессах в ЦНС и гипофизе, синдроме Кушинга, изменении метаболизма кортизола, хронической почечной недостаточности и алкоголизме. Ципрогептадин, обладающий антисеротонинергическим эффектом, подавляет суточный ритм секреции кортизола, но другие лекарственные вещества обычно не меняют его.

2. Реакция на стресс. Уровни АКТГ и кортизола в плазме повышаются уже в первые минуты хирургических операций или при падении уровня глюкозы в плазме; длительный стресс полностью устраняет суточный ритм секреции этих гормонов. Реакция на стресс начинается в ЦНС и сопровождается усиленной секрецией КРГ и АКТГ. Предварительное введение глюкокортикоидов, как и их усиленная эндогенная продукция при синдроме Кушинга, блокирует реакции АКТГ и кортизола на стресс. Напротив, после адреналэктомии реакция АКТГ на стресс усиливается. В регуляции системы ГГН принимает участие и иммунная система. Например, интерлейкин-1 (ИЛ-1) стимулирует секрецию АКТГ, а кортизол блокирует синтез ИЛ-1.

3. Ингибирование по механизму обратной связи. Третий механизм регуляции секреции АКТГ и кортизола заключается в ингибировании их секреции глюкокортикоидами, которые по механизму отрицательной обратной связи действуют на гипоталамус и гипофиз. Этот их эффект реализуется двумя путями.

Быстрое торможение секреции АКТГ зависит от скорости повышения уровня глюкокортикоидов, но не от их дозы. Реакция возникает быстро (в первые минуты), продолжается недолго (менее 10 минут) и опосредуется, по-видимому, мембранными,

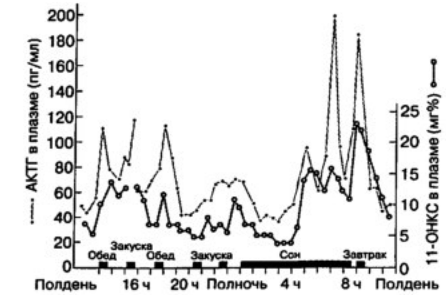


Рис. 20.7. Суточные колебания уровней АКТГ и глюкокортикоидов (11-ОНКС) в плазме. Обратите внимание на максимальный подъем концентрации этих гормонов утром (перед пробуждением). (*Krieger D.T. et al.:* Characterization of the normal temporal pattern of corticosteroid levels. J Clin Endocrinol Metab. 1971: 32: 266. Воспроизведено с разрешения.)

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

а не классическими цитозольными рецепторами глюкокортикоидов. **Отсроченное и более длительное подавление секреции АКТГ** зависит как от времени действия глюкокортикоидов, так и от их дозы. При длительном введении глюкокортикоидов уровень АКТГ продолжает снижаться и теряет чувствительность к стимулирующим воздействиям. В конце концов это приводит к полному прекращению секреции КРГ и АКТГ и атрофии пучковой и сетчатой зон коры надпочечников. Такое подавление системы ГГН реализуется, по-видимому, через классические глюкокортикоидные рецепторы (см. ниже).

Д. Влияние АКТГ на продукцию андрогенов

Продукция надпочечниковых андрогенов у взрослых людей также регулируется АКТГ. Суточный рим секреции ДГЭА и андростендиона совпадает с таковым АКТГ и кортизола. АКТГ быстро повышает уровни ДГЭА и андростендиона в плазме, а глюкокортикоиды снижают их содержание. ДГЭА-сульфат метаболизируется медленно, и поэтому его уровень в плазме на протяжении суток остается стабильным. Долгое время предполагали существование особого гипофизарного гормона, регулирующего секрецию надпочечниковых андрогенов, но это так и не было подтверждено.

КОРТИЗОЛ И НАДПОЧЕЧНИКОВЫЕ АНДРОГЕНЫ В КРОВИ

В крови кортизол и надпочечниковые андрогены связаны с белками плазмы. Период полужизни кортизола в плазме (60–90 минут) зависит от степени его связывания с белками и скорости метаболизма.

Связывающие белки плазмы

При попадании в кровь кортизол и надпочечниковые андрогены связываются с белками плазмы. Кортизол взаимодействует преимущественно с кортикостероид-связывающим глобулином (КСГ, или транскортином) и в меньшей степени — с альбумином, тогда как андрогены — преимущественно с альбумином. Связанные стероиды биологически неактивны. Активна только несвязанная, или свободная, их фракция. Белки плазмы предохраняют кортизол от распада и сглаживают резкие колебания его уровня при эпизодических выбросах из надпочечников. В слюне связывающие белки отсутствуют, и поэтому уровень кортизола в ней отражает концентрацию его свободной формы в крови.

Свободный и связанный кортизол

В базальных условиях на долю свободного кортизола в плазме приходится около 10%, на долю связанного с КСГ — около 75%, а остальное — на долю связанного с альбумином. Концентрация свободного кортизола в плазме составляет примерно 1 мкг%, и уровень именно этого биологически активного гормона регулируется АКТГ.

А. Кортикостероид-связывающий глобулин (КСГ)

КСГ (молекулярный вес около 50000) вырабатывается в печени и обладает высоким сродством к кортизолу. Содержащийся в 100 мл плазмы КСГ связывает примерно 25 мкг кортизола. Когда общая концентрация кортизола в плазме превышает этот уровень, концентрация его свободной формы быстро увеличивается. Другие эндогенные стероиды обычно не влияют на связывание кортизола с КСГ. Исключение составляет прогестерон на поздних сроках беременности, когда он может занимать до 25% связывающих мест КСГ. Синтетические стероиды (за исключением преднизолона) с КСГ практически не связываются. Эстрогены увеличивают уровень КСГ в плазме (как это наблюдается при беременности или приеме пероральных контрацептивов). Его концентрация возрастает также при гипертиреозе, сахарном диабете, некоторых заболеваниях крови или вследствие генетических причин. Снижение уровня КСГ характерно для его семейного дефицита, гипотиреоза и белковой недостаточности (тяжелые заболевания печени или нефротический синдром).

Б. Альбумин

Емкость альбумина для кортизола гораздо выше, но сродство — ниже. В норме альбумин связывает около 15% кортизола, присутствующего в крови, но в тех случаях, когда общая концентрация кортизола превышает связывающую емкость КСГ, доля кортизола, связанного с альбумином, возрастает. Альбумин активно связывает синтетические глюкокортикоиды (например, примерно 75% дексаметозона плазмы находится в связанном с альбумином виде).

В. Связывание андрогенов

Андростендион, ДГЭА и ДГЭА-сульфат циркулируют в крови, будучи связанными с альбумином рыхлой связью. Тестостерон с высоким сродством взаимодействует с другим глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ) (см. гл. 13).

МЕТАБОЛИЗМ КОРТИЗОЛА И НАДПОЧЕЧНИКОВЫХ АНДРОГЕНОВ

В ходе своего метаболизма эти стероиды теряют активность и, образуя конъюгаты с глюкуроновой и серной кислотой, приобретают водорастворимость. Неактивные конъюгированные соединения легче выводятся с мочой. Метаболизм и конъюгирование стероидов происходит главным образом в печени; с мочой выводится 90% таких метаболитов.

Метаболизм и экскреция кортизола

До своего выведения с мочой кортизол претерпевает различные превращения. В неизмененном виде выводится менее 1% секретируемого кортизола.

А. Превращения в печени

Среди метаболических превращений кортизола в печени наиболее важным, с количественной точки зрения, является его необратимая инактивация под действием Δ^4-редуктазы, которая восстанавливает 4,5-двойную связь кольца А. Продукт этой реакции, дигидрокортизол, под действием 3-гидроксистероиддегидрогеназы превращается в тетрагидрокортизол. Значительные количества кортизола подвергаются также действию 11β-гидроксистероиддегидрогеназы, превращаясь в биологически неактивный кортизон, из которого под влиянием упомянутых выше ферментов образуется тетрагидрокортизон. Тетрагидрокортизол и тетрагидрокортизон могут превращаться в кортоевые кислоты. Все эти превращения обусловливают экскрецию примерно равных количеств метаболитов кортизола и кортизона. В результате метаболизма кортизола и кортизона образуются также кортолы и кортолоны и (в меньшей степени) другие соединения (например, 6β-гидрокортизол).

Б. Конъюгирование в печени

Более 95% метаболитов кортизола и кортизона образуют в печени конъюгаты с остатками глюкуроновой и серной кислот и в таком виде вновь поступают в кровь, откуда и выводятся с мочой. Количественно большее значение имеет конъюгирование с глюкуроновой кислотой (через гидроксильную группу в 3α-положении).

В. Изменения клиренса и метаболизма

На метаболизм кортизола влияют многие условия. В детском и старческом возрасте он замедлен. Хронические заболевания печени сопровождаются снижением экскреции метаболитов кортизола с мочой, хотя его концентрация в плазме остается нормальной. При гипотиреозе метаболизм кортизола замедляется, и его экскреция с мочой снижается. Для гипертиреоза характерны противоположные сдвиги. Клиренс кортизола уменьшается при голодании и нервной анорексии, а также при беременности (вследствие повышения уровня КСГ). У новорожденных в 6β-гидрокортизол превращается большее количество кортизола. То же происходит при беременности, под влиянием эстрогенов, при заболеваниях печени и других тяжелых хронических болезнях, а также под влиянием лекарственных средств, индуцирующих синтез печеночных микросомных ферментов (барбитуратов, фенитоина, митотана, аминоглутетимида и рифампицина). Физиологическое значение таких изменений невелико. Однако они сопровождаются снижением экскреции 17-гидроксикортикостероидов с мочой. Перечисленные состояния и лекарственные средства сильнее влияют на метаболизм синтетических глюкокортикоидов и, ускоряя их метаболизм и клиренс, могут сказываться на их концентрации в плазме.

Г. Кортизол-кортизоновый шунт

Обмен натрия на калий в дистальных отделах нефрона регулируется альдостероном. Этот эффект опосредуется минералокортикоидными рецепторами почек. В условиях in vitro сродство глюкокортикоидных и минералокортикоидных рецепторов к кортизолу одинаково. Однако in vivo уже небольшие сдвиги в уровне альдостерона изменяют натрий-калиевый обмен в почках, тогда как свободный и биологически активный кортизол лишен такого эффекта, несмотря на то что его концентрация в крови намного выше концентрации альдостерона. Этот кажущийся парадокс объясняется действием внутриклеточного фермента — 11β-гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа (11β-HSD2), которая превращает кортизол в неактивный кортизон и тем самым предохраняет минералокортикоидные рецепторы от взаимодействия с кортизолом (рис. 20.8). Однако при очень высоком уровне кортизола в крови (например, при тяжелом синдроме Кушинга) этот защитный механизм

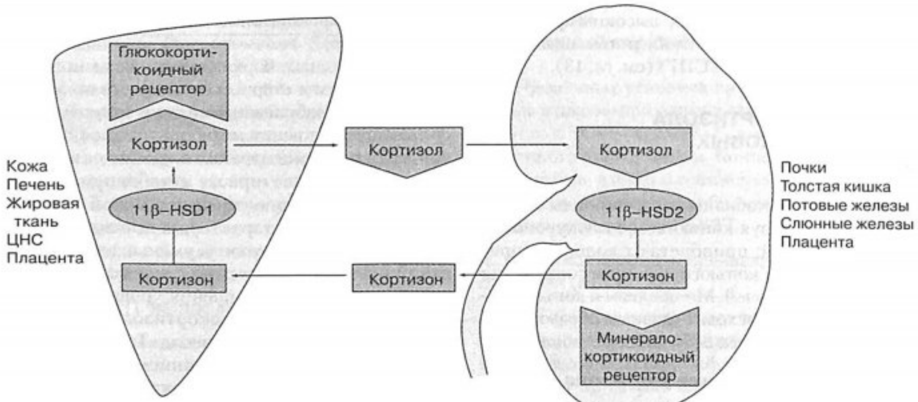


Рис. 20.8. Кортизол-кортизоновый шунт и противоположные эффекты изоферментов 11β-HSD. В классических тканях-мишенях альдостерона функционирует 11β-HSD2, предотвращающая влияние кортизола на минералокортикоидные рецепторы. Инактивация кортизола происходит также в плаценте. Во многих тканях преобладает 11β-HSD1, которая увеличивает внутриклеточную концентрацию кортизола и тем самым обеспечивает возможность его связывания с глюкокортикоидными рецепторами (обладающими относительно низким сродством к кортизолу и другим глюкокортикоидам). (*Seckl J.R., Walker B.R.:* Minireview: 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 — a tissue-specificamplifier of glucocorticoid action. Endocrinology. 2001; 142: 1371. Модифицировано.)

преодолевается. Активация минералокортикоидных рецепторов кортизолом приводит к увеличению внеклеточного объема, артериальной гипертонии и гипокалиемии. Активное вещество лакрицы (глицирризиновая кислота) ингибирует 11β-HSD2 и обеспечивает кортизолу свободный доступ к минералокортикоидным рецепторам почек, обусловливая гипокалиемию и повышение артериального давления. Кроме того, в некоторых тканях присутствует изофермент 11β-гидроксистероиддегидрогеназы (11β-HSD1), превращающий неактивный кортизон в кортизол. Экспрессия этого фермента в коже объясняет эффективность кортизоновых мазей. Важнее, что 11β-HSD1 экспрессируется и в печени. Таким образом, если в почках кортизол инактивируется, превращаясь в кортизон, то в печени возможен обратный процесс. Экспрессия 11β-HSD1 в жировой ткани может объяснять развитие абдоминального ожирения при метаболическом синдроме, при котором уровень кортизола в крови не повышен.

Метаболизм и экскреция надпочечниковых андрогенов

В ходе метаболизма надпочечниковых андрогенов происходит либо их распад и инактивация, либо превращение в более активные соединения — тестостерон и дигидротестостерон. В самих надпочечниках ДГЭА легко превращается в ДГЭА-сульфат, которому принадлежит первое место среди секретируемых этими железами андрогенов. В печени и почках ДГЭА также превращается в ДГЭА-сульфат или в Δ^4-андростендион. ДГЭА-сульфат выводится почками либо в неизмененном виде, либо превращается в 7α- и 16α-гидроксилированные производные, а после восстановления в 17β-положении — в Δ^5-андростендиол и его сульфат. Андростендион превращается либо в тестостерон, либо (после восстановления 4,5-двойной связи) в этиохоланолон или андростерон, из которых в результате восстановления в 17α-положении образуются соответственно этиохоландиол и андростендиол. В тканях-мишенях андрогенов тестостерон восстанавливается в 5β-положении, превращаясь в дигидротестостерон, который после восстановления в 3α-положении образует андростендиол. Метаболиты андрогенов в виде глюкуронидов или сульфатов выводятся с мочой.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ НАДПОЧЕЧНИКОВЫХ СТЕРОИДОВ

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

Название «глюкокортикоиды» связано с влиянием этих стероидов на метаболизм глюкозы, но в настоящее время это название применяют к соединениям, действие которых опосредовано специфическими цитозольными рецепторами. Глюкокортикоидные рецепторы присутствуют практически во всех тканях и опосредуют большинство известных эффектов этих стероидов. При модификации структуры природных глюкокортикоидов образуются соединения с большей глюкокортикоидной активностью, обусловленной их большим сродством к соответствующим рецепторам и более длительным сохранением в плазме. Многие синтетические глюкокортикоиды практически лишены минералокортикоидных свойств, и поэтому не вызывают задержки натрия, артериальной гипертонии и гипокалиемии. В данном разделе рассматриваются молекулярные механизмы действия глюкокортикоидов и их влияние на отдельные процессы обмена веществ и отдельные ткани (табл. 20.2).

Молекулярные механизмы

Чтобы подействовать, глюкокортикоиды должны проникнуть в клетку и связаться с цитозольными белками — **глюкокортикоидными рецепторами** (см. рис. 2.11–2.13), большинство которых находится в комплексе с двумя субъединицами белка теплового шока (БТШ-90). После связывания субъединицы БТШ-90 отсоединяются от рецепторного белка, и активированный гормон-рецепторный комплекс поступает в ядро и взаимодействует с акцепторными участками ядерного хроматина. ДНК-связывающий домен рецептора богат остатками цистеина, которые, образуя хелаты с цинком, приобретают конформацию «цинкового пальца». Гормон-рецепторный комплекс действует двумя путями: 1) связываясь со специфическими сайтами ядерной ДНК (глюкокортикоид-чувствительными элементами, ГлЧЭ); 2) взаимодействуя с другими факторами транскрипции, такими как ядерный фактор κB (важнейший регулятор генов цитокинов). Это изменяет экспрессию специфических генов и приводит к считыванию с них специфических мРНК. Образующиеся белки (в зависимости от экспрессии разных генов в разных тканях-мишенях) ингибируют или активируют те или иные функции клетки. Сами же глюкокортикоидные рецепторы в разных тканях одинаковы. Анализ кДНК глюкокортикоидного рецептора человека обнаружил ее высокую гомологию с генами рецепторов других стероидных гормонов (минералокортикоидов, эстрогенов, прогестерона), рецептора трийодтиронина и онкогеном v-*erb* A. Стероид-связывающий домен глюкокортикоидного рецептора специфически связывает именно глюкокортикоиды, но кортизол и кортикостерон связываются и с минералокортикоидным рецептором, причем со сродством, не меньшим, чем альдостерон. Специфичность связывания этим рецептором именно минералокортикоидов зависит от присутствия 11β-гидроксистероиддегидрогеназы в классических тканях-мишенях альдостерона («кортизол-кортизоновый шунт», см. выше).

Хотя большинство глюкокортикоидных эффектов опосредуется рецепторами, регулирующими экспрессию генов, некоторые эффекты этих соединений реализуются, по-видимому, через рецепторы плазматической мембраны клеток.

Агонисты и антагонисты глюкокортикоидов

Исследования глюкокортикоидных рецепторов позволили обнаружить их агонисты и антагонисты, а также стероиды со смешанным эффектом (частичные агонисты — частичные антагонисты). Были получены и новые лиганды этих рецепторов, обладающие большей специфичностью в отношении связывания с рецепторами или активации определенных генов.

А. Агонисты

У человека агонистами глюкокортикоидов являются кортизол, синтетические глюкокортикоиды (преднизолон, дексаметазон), кортикостерон и альдостерон. Синтетические глюкокортикоиды обладают гораздо бóльшим сродством к глюкокортикоидным рецепторам и большей глюкокортикоидной активностью, чем кортизол (в эквимолярных концентрациях). Сродство кортикостерона и альдостерона к глюкокортикоидным рецепторам также весьма велико, но в норме концентрация этих стероидов в плазме гораздо ниже, чем концентрация кортизола, поэтому их глюкокортикоидные эффекты незначительны.

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

Таблица 20.2. Основные мишени и эффекты глюкокортикоидов и проявления синдрома Кушинга и первичной надпочечниковой недостаточности (аддисоновой болезни)[1]

Мишень	Конкретная мишень	Физиологическое действие	Болезнь Кушинга	Аддисонова болезнь
Промежуточный обмен	Печень	Усиливают экспрессию ферментов глюконеогенеза, фосфоенолпируваткиназы, глюкозо-6-фосфатазы и фруктозо-2,6-дифосфатазы	Повышение печеночной продукции глюкозы; увеличение запасов гликогена в печени (вместе с инсулином)	Снижение печеночной продукции глюкозы и запасов гликогена
	Жировая ткань	Пермиссивный эффект в отношении липолитического действия катехоламинов и ГР; повышение уровня СЖК в плазме обеспечивает глюконеогенез энергией	Центральное ожирение — лунообразное лицо, «бычий горб» (вместе с инсулином)	Уменьшение жировой ткани и ослабление липолиза
	Скелетные мышцы	Усиливают распад мышечного белка за счет активации убиквитинового пути; увеличивают количество субстратов для глюконеогенеза	Мышечная слабость и атрофия (преимущественно проксимальных мышц); повышенная экскреция азота с мочой (образование мочевины из аминокислот)	Мышечная слабость, снижение запасов гликогена в мышцах, снижение экскреции азота с мочой
	Уровень глюкозы в плазме	Поддерживают уровень глюкозы в плазме при голодании (антигипогликемический эффект); повышают ее уровень при стрессе (гипергликемический эффект)	Нарушение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентный сахарный диабет; повышение уровня глюкозы в плазме из-за торможения ее периферической утилизации и усиления печеночной продукции	Гипогликемия, повышенная чувствительность к инсулину
Обмен кальция	Почки	Тормозят реабсорбцию кальция	Гиперкальциурия без гиперкальциемии, ведущая к вторичному гиперпаратиреозу; задержка роста костей и отставание костного возраста за счет прямого эффекта и снижения секреции ГР; остеопороз у взрослых	Задержка роста костей в основном из-за сниженной секреции ГР; возможна гиперкальциемия

Продолжение табл. 20.2

Мишень	Конкретная мишень	Физиологическое действие	Болезнь Кушинга	Аддисонова болезнь
	Кость, хрящ	Угнетают синтез коллагена и новообразование костной ткани		
	Желудочно-кишечный тракт	Угнетают всасывание кальция, магния и фосфора, противодействуя эффектам кальцитриола		
Другие эндокринные системы	Гипоталамус, гипофиз	Снижают эндогенную продукцию опиоидов; подавляют реакцию гонадотропинов на ГнРГ; стимулируют экспрессию гена ГР в гипофизе; подавляют его секрецию, действуя на гипоталамус	Нарушение менструального цикла из-за снижения чувствительности гонадотропинов к ГнРГ; подавление секреции ГР вследствие действия на гипоталамус; минимальное угнетение системы ТРГ–ТТГ	Нарушение менструального цикла вследствие угнетения секреции ГнРГ через систему КРГ–эндогенные опиоиды; гипотиреоз (если присутствует) обусловлен прямой аутоиммунной реакцией
	Поджелудочная железа	Подавляют секрецию инсулина, ослабляя влияние цитоплазматического Ca^{2+} на процесс экзоцитоза	Абсолютная гиперинсулинемия с относительной гипоинсулинемией; меньший уровень инсулина для данной степени гипергликемии)	Абсолютная гипоинсулинемия с относительной гиперинсулинемией
	Мозговое вещество надпочечников	Повышают экспрессию и активность ФЭМТ (синтез адреналина)	Усиленная реакция на активацию симпатоадреналовой системы	Сниженная реакция на активацию симпатоадреналовой системы
	Транспортные белки (КСГ, ГСПГ, ТСГ)	Снижают уровень основных гормоносвязывающих белков	Снижение уровня общего T_4 при нормальном уровне свободного T_4	
Иммунная система	Тимус, лимфоциты	Вызывают возрастную инволюцию тимуса; индуцируют его атрофию	Общая иммуносупрессия; лимфопения	Относительный лимфоцитоз в периферической крови
	Моноциты	Угнетают пролиферацию моноцитов и представление ими антигенов; снижают продукцию ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНОα	Моноцитопения в периферической крови	Моноцитоз в периферической крови

Мишень	Конкретная мишень	Физиологическое действие	Болезнь Кушинга	Аддисонова болезнь
	Гранулоциты	Подавляют «прилипание» нейтрофилов, снижая экспрессию молекул адгезии	Гранулоцитоз, эозинопения в периферической крови	Гранулопения, эозинофилия в периферической крови
	Воспалительная реакция	Угнетают воспаление, ингибируя фосфолипазу A_2 и, тем самым, продукцию лейкотриенов и простагландинов; подавляют экспрессию циклооксигеназы-2		
	Эритроциты	Практически не влияют	Увеличение уровня гемоглобина и гематокрита вследствие опосредованной АКТГ гиперпродукции андрогенов	Анемия (более выраженная у женщин), обусловленная дефицитом надпочечниковых андрогенов. Анемия может быть следствием прямой аутоиммунной реакции против обкладочных клеток желудка
Кожа и соединительная ткань		Подавляют пролиферацию фибробластов и кератиноцитов	Легкое образование синяков из-за атрофии дермы; полосы растяжения (особенно в местах накопления жировой ткани); плохое заживление ран; гирсутизм и угри из-за опосредованной АКТГ гиперпродукции андрогенов; гиперпигментация вследствие прямого действия АКТГ на меланокортиновые рецепторы-1	Гиперпигментация вследствие прямого действия АКТГ на меланокортиновые рецепторы-1; встречается витилиго вследствие прямой аутоиммунной деструкции меланоцитов
Молочные железы	Эпителий	Необходимы для правильной локализации	Возможна галакторея	Галакторея отсутствует
Легкие	Альвеолярные клетки II типа	Стимулируют продукцию сурфактанта		

Мишень	Конкретная мишень	Физиологическое действие	Болезнь Кушинга	Аддисонова болезнь
Сердечно-сосудистая система	Сердце	Повышают сократимость	Артериальная гипертония	Низкое периферическое сопротивление; ортостатическая гипотензия; снижение вольтажа зубцов ЭКГ
	Сосуды	Повышают реакцию сосудов на вазоконстрикторы (катехоламины, ангиотензин II)		
Na^+, K^+ и объем внеклеточной жидкости	Почки	Повышают СКФ и (нефизиологически) взаимодействуют с минералокортикоидными рецепторами	Гипокалиемический алкалоз, повышение объема внеклеточной жидкости вследствие минералокортикоидной активности (повышение уровня ДОК, насыщение 11β-гидроксистероид-дегидрогеназы при высоком уровне кортизола)	Гипонатриемия, гиперкалиемический ацидоз и снижение объема внеклеточной жидкости, главным образом, вследствие дефицита минералокортикоидов
	Задняя доля гипофиза		Гипонатриемия из-за СНСАДГ	Повышение уровня АДГ, главным образом, вследствие действия гиповолемии на барорецепторы
Показатели функции ЦНС	Настроение	Нормальный уровень кортизола поддерживает эмоциональное равновесие	Вначале эйфория; при длительном действии — депрессия	Депрессия
	Аппетит	Увеличивают аппетит	Гиперфагия	Снижение аппетита несмотря на обострение ощущений вкуса и запаха пищи
	Сон	Угнетают стадию быстрого сна	Нарушения сна	
	Память	Сенсибилизируют глутаматные рецепторы в гиппокампе, вызывая атрофию дендритов	Ослабление памяти; двусторонняя атрофия гиппокампа	
	Глаза	Повышают внутриглазное давление	Катаракты, повышение внутриглазного давления	Снижение внутриглазного давления

[1] *Kacsoh B.:* Endocrine Physiology. McGraw-Hill, 2000 (модифицировано).

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

Б. Антагонисты

Антагонисты глюкокортикоидов связываются с глюкокортикоидными рецепторами, но не изменяют экспрессию генов, необходимую для проявления эффекта. Такие стероиды конкурируют с агонистами (кортизолом) за взаимодействие с рецепторами и, тем самым, препятствуют реакциям на кортизол. Другие стероиды сами по себе являются частичными агонистами (т. е. частично воспроизводят эффекты глюкокортикоидов), но при достаточной концентрации конкурентно ингибируют реакции на более активные агонисты (т. е. являются частичными антагонистами). К ним относятся прогестерон, 11-дезоксикортизол, ДОК, тестостерон и 17β-эстрадиол. В физиологических условиях, однако, значение этих гормонов в качестве индукторов или блокаторов глюкокортикоидных эффектов крайне незначительно, так как они присутствуют в крови в низких концентрациях. Свойствами антагониста глюкокортикоидов обладает антипрогестин RU 486 (мифепристон), который применяли при синдроме Кушинга.

Промежуточный обмен (см. табл. 20.2)

Глюкокортикоиды, как правило, ингибируют синтез ДНК. В большинстве тканей они ингибируют также синтез РНК и белка и ускоряют распад белка. С одной стороны, это увеличивает количество субстратов, поступающих в промежуточный обмен, но с другой — вредно сказывается на состоянии мышц, костей, соединительной и лимфоидной ткани. Исключением является печень, в которой глюкокортикоиды стимулируют синтез РНК и белка.

А. Метаболизм глюкозы в печени

Глюкокортикоиды усиливают процессы глюконеогенеза в печени, стимулируя такие ферменты, как фосфоенолпируваткарбоксикиназа и глюкозо-6-фосфатаза. Они повышают чувствительность печени к глюкагону и увеличивают приток в печень субстратов глюконеогенеза из других тканей, особенно мышц. Последний эффект усиливается тормозящим влиянием глюкокортикоидов на поглощение аминокислот и синтез белка в других тканях. Глюкокортикоиды способствуют и липолизу, увеличивая высвобождение глицерина и свободных жирных кислот в кровь, а также молочной кислоты из мышц. Стимулируя активность гликогенсинтетазы и (в меньшей степени) тормозя распад гликогена, глюкокортикоиды увеличивают его запасы в печени. Эти эффекты требуют присутствия инсулина.

Б. Периферический метаболизм глюкозы

Глюкокортикоиды ингибируют поглощение глюкозы мышцами и жировой тканью. Наряду с другими эффектами (описанными выше) это может усиливать секрецию инсулина.

В. Влияние на жировую ткань

В жировой ткани преобладает липолитический эффект глюкокортикоидов, сопровождающийся высвобождением глицерина и свободных жирных кислот. Отчасти это связано с прямым влиянием этих стероидов на липолиз, но играет роль также торможение утилизации глюкозы и пермиссивный эффект в отношении липолитического действия других гормонов. В то же время классическим проявлением избытка глюкокортикоидов является отложение жира. Этот парадокс может объясняться усилением аппетита под влиянием глюкокортикоидов и липогенным эффектом гиперинсулинемии, развивающейся в таких условиях. Причины аномального распределения жира при избытке глюкокортикоидов остаются неясными. В типичных случаях наблюдается центральное ожирение с отложением жира на лице, шее и туловище, но не в конечностях.

Г. Резюме

Влияние глюкокортикоидов на промежуточный обмен можно суммировать следующим образом:

1. В сытом состоянии их эффекты минимальны. Однако в периоды голодания глюкокортикоиды обеспечивают сохранение уровня глюкозы в плазмы за счет активации глюконеогенеза, отложения гликогена в печени и усиленного периферического высвобождения субстратов окисления.
2. Возрастает печеночная продукция глюкозы, равно как и синтез РНК и белка в печени.
3. В мышцах глюкокортикоиды усиливают катаболические процессы (т. е. тормозят поглощение и метаболизм глюкозы и синтез белка, а также стимулируют высвобождение аминокислот).
4. В жировой ткани стимулируется липолиз.
5. Недостаточность глюкокортикоидов характеризуется гипогликеминей, тогда как их избыток — гипергликемией, гиперинсулинемией, атрофией мышц и прибавкой веса с аномальным распределением жира.

Влияние на другие ткани и функции (см. табл. 20.2)

А. Соединительная ткань

Избыток глюкокортикоидов ингибирует пролиферацию и функцию фибробластов, приводя к потере коллагена и соединительной ткани и, тем самым, к истончению кожи, легкому образованию кровоподтеков, формированию полос растяжения и плохому заживлению ран.

Б. Кости

Физиологическая роль глюкокортикоидов в регуляции костного метаболизма и гомеостаза кальция неизвестна. Однако избыток глюкокортикоидов непосредственно угнетает новообразование костной ткани, тормозя пролиферацию клеток и синтез РНК, белка, коллагена и гиалуроновой кислоты. Сверхфизиологические дозы глюкокортикоидов вначале стимулируют и резорбцию кости, действуя (по крайней мере, отчасти) через механизм RANKL-RANK-ОПГ. Это приводит к остеолизу и повышению уровня биохимических маркеров костного обмена. Кроме того, глюкокортикоиды потенцируют действие паратиреоидного гормона (ПТГ) и 1,25 (OH)D, что еще более усиливает резорбцию костей. Однако при хроническом избытке глюкокортикоидов потеря костной массы обусловлена главным образом торможением процессов костеобразования (см. гл. 19).

В. Метаболизм кальция

Глюкокортикоиды резко снижают всасывание кальция в кишечнике, что может приводить к некоторому уменьшению его уровня в сыворотке. Теоретически это должно способствовать развитию вторичного гиперпаратиреоза, чтобы удерживать нормальную концентрацию кальция в сыворотке. Кроме того, глюкокортикоиды могут прямо стимулировать секрецию ПТГ. В действительности, однако, у больных, получающих глюкокортикоидную терапию, уровень интактного ПТГ практически не меняется. Полагают, что торможение всасывания кальция в кишечнике под влиянием глюкокортикоидов обусловлено их антагонизмом по отношению к действию 1,25 (OH)D, поскольку ни синтез активных метаболитов витамина D, ни их содержание в плазме не снижаются. На самом деле, уровень 1,25 (OH)D при избытке глюкокортикоидов может даже возрастать вследствие снижения концентрации фосфора в сыворотке (см. ниже), усиления секреции ПТГ, прямой стимуляции 1α-гидроксилазы в почках и/или снижения чувствительности клеток кишечника к 1,25 (OH)D. Глюкокортикоиды увеличивают также экскрецию кальция с мочой, и при их избытке часто выявляется гиперкальциурия. Они снижают и канальцевую реабсорбцию фосфата, приводя к фосфатурии и падению уровня фосфора в сыворотке.

Таким образом, при избытке глюкокортикоидов кальциевый баланс из-за снижения всасывания кальция и повышения его экскреции с мочой становится отрицательным. Содержание кальция в сыворотке сохраняется ценой усиления костной резорбции. Торможение костеобразования и усиление резорбции костной ткани неизбежно приводят к остеопорозу, который зачастую является основным осложнением спонтанного или ятрогенного избытка глюкокортикоидов (см. гл. 19).

Г. Рост и развитие

Глюкокортикоиды ускоряют созревание многих систем и органов плода, способствуя дифференцировке тканей, хотя механизмы этого их действия остаются неясными. Как отмечено выше, глюкокортикоиды обладают преимущественно катаболическими эффектами; поэтому эти их анаболические влияния могут быть следствием взаимодействия с другими факторами роста. Глюкокортикоиды стимулируют продукцию сурфактанта в легких плода и ускоряют формирование печеночных и желудочно-кишечных ферментных систем.

Избыток глюкокортикоидов у детей тормозит рост, и это является основным осложнением глюкокортикоидной терапии в детском возрасте. Такой эффект может быть следствием непосредственного влияния глюкокортикоидов на кости, хотя важную роль должно играть также снижение секреции гормона роста (ГР) и синтеза инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) (см. гл. 7).

Д. Клетки крови и функция иммунной системы

1. Эритроциты. Глюкокортикоиды практически не влияют на эритропоэз и концентрацию гемоглобина. Хотя при синдроме Кушинга и аддисоновой болезни иногда отмечают соответственно полицитемию и анемию, эти сдвиги, скорее всего, связаны с изменением метаболизма андрогенов.

2. Лейкоциты. Глюкокортикоиды увеличивают число нейтрофилов в крови, ускоряя их выход из костного мозга, увеличивая период их полужизни и замедляя переход во внесосудистое пространство.

Введение глюкокортикоидов приводит к снижению числа лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов в крови в основном за счет ускорения перемещения этих клеток во внесосудистое пространство. Для надпочечниковой недостаточности характерны противоположные сдвиги — нейтропения, лимфоцитоз и эозинофилия. Глюкокортикоиды тормозят также миграцию воспалительных клеток (нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов) к очагам повреждения, что, по-видимому, формирует основу их противовоспалительного действия и повышения восприимчивости к инфекциям, которое наблюдается при хроническом применении этих стероидов. Глюкокортикоиды снижают и продукцию лимфоцитами медиаторов и эффекторов иммунной системы.

3. Иммунологические эффекты. Глюкокортикоиды влияют на многие стороны иммунных и воспалительных реакций, включая, как отмечено выше, мобилизацию и функцию лимфоцитов. Эти стероиды ингибируют фосфолипазу A_2 — ключевой фермент синтеза простагландинов. Данный эффект опосредуется группой пептидов, называемых липокортинами, или аннексинами. Глюкокортикоиды нарушают также секрецию лимфокинов (например, ИЛ-1), процессинг антигенов, продукцию и клиренс антител и другие функции лимфоцитов, образующихся в костном мозге и тимусе. Иммунная система, в свою очередь, влияет на систему ГГН: ИЛ-1 стимулирует секрецию КРГ и АКТГ. Хотя традиционно глюкокортикоиды используются в качестве противовоспалительных и/или иммуносупрессивных средств, в малых дозах они могут способствовать развитию воспалительной реакции на повреждение.

Е. Сердечно-сосудистая система

Глюкокортикоиды увеличивают минутный объем, но одновременно повышают тонус периферических сосудов, вероятно, за счет потенцирования действия других вазоконстрикторов (например, катехоламинов). Эти стероиды регулируют также экспрессию адренорецепторов. Поэтому стресс на фоне дефицита глюкокортикоидов может вызвать рефрактерный шок. Избыток глюкокортикоидов повышает артериальное давление независимо от влияния на минералокортикоидные рецепторы. Частота и точная причина артериальной гипертонии в таких условиях неясны, но в механизме повышения давления участвует, по всей вероятности, ренин-ангиотензиновая система, так как глюкокортикоиды регулируют продукцию субстрата ренина — предшественника ангиотензина I.

Ж. Функция почек

Влияние глюкокортикоидов на водный и минеральный обмен опосредуется как минералокортикоидными (задержка натрия, гипокалиемия и артериальная гипертония), так и глюкокортикоидными рецепторами (увеличение скорости клубочковой фильтрации вследствие повышения минутного объема или прямое влияние на задержку соли и воды в почках). Действительно, такие стероиды, как бетаметазон или дексаметазон, которые обладают очень слабой минералокортикоидной активностью, увеличивают экскрецию натрия и воды. При недостаточности глюкокортикоидов скорость клубочковой фильтрации снижается, и больные не справляются с водной нагрузкой. Этому может способствовать и усиление секреции АДГ, наблюдающееся при глюкокортикоидной недостаточности.

З. Центральная нервная система

Глюкокортикоиды легко проникают в головной мозг; хотя их физиологическая роль в регуляции функций ЦНС неясна, избыток или дефицит этих стероидов оказывает сильное влияние на поведение и когнитивные функции.

1. Избыток глюкокортикоидов. Избыток глюкокортикоидов вначале вызывает эйфорию, но при продолжении их действия возникают различные психологические сдвиги, включая раздражительность, эмоциональную лабильность и депрессию. Реже наблюдается гиперкинетическое или маниакальное поведение. У больных с биполярным расстройством возможен явный психоз. Многие больные отмечают также ухудшение памяти и трудность концентрации внимания. К другим центральным эффектам глюкокортикоидов относятся повышение аппетита, снижение либидо и нарушения сна с укорочением его быстрой фазы и удлинением фазы II.

2. Дефицит глюкокортикоидов. Для больных с первичной надпочечниковой недостаточностью характерны апатия и депрессия, а также раздражительность, негативизм и склонность к уединению. Аппетит у них снижен, но ощущения вкуса и запаха пищи обострены.

И. Влияние на другие эндокринные функции

1. Функция щитовидной железы. Базальный уровень ТТГ обычно остается нормальным, хотя избыток глюкокортикоидов тормозит его синтез и секрецию. Часто снижается и реакция ТТГ на ТРГ. Из-за снижения уровня ТСГ концентрация общего T_4, как правило, ниже нормы, но содержание свободного T_4 не меняется. Уровни общего и свободного T_3 могут быть сниженными, поскольку при избытке глюкокортикоидов нарушается превращение T_4 в T_3 и увеличивается образование pT_3. Несмотря на это проявления гипотиреоза отсутствуют.

2. Функция половых желез. У мужчин глюкокортикоиды ингибируют секрецию гонадотропинов, что проявляется ослаблением их реакции на гонадотропин-рилизинг гормон (ГнРГ) и снижением концентрации тестостерона в плазме. У женщин глюкокортикоиды также подавляют реакцию лютеинизирующего гормона (ЛГ) на ГнРГ. В результате снижается продукция эстрогенов и прогестерона, развивается ановуляция и аменорея.

Й. Прочие эффекты

1. Язвенная болезнь. Роль стероидов в качестве причины развития или рецидива язвенной болезни вызывает сомнения, но все-таки глюкокортикоиды независимо от других факторов увеличивают относительный риск язвенной болезни примерно в 1,4 раза. Если же они действуют совместно с нестероидными противовоспалительными средствами, то этот риск возрастает гораздо больше.

2. Офтальмологические эффекты. Внутриглазное давление зависит от уровня глюкокортикоидов в крови и изменяется параллельно суточным колебаниям концентрации кортизола в плазме. У больных с открытоугольной глаукомой избыток глюкокортикоидов также повышает внутриглазное давление. На фоне глюкокортикоидной терапии наблюдалось развитие катаракт. Избыток эндогенных или экзогенных глюкокортикоидов может приводить к центральной серозной хориоретинопатии с накоплением субретинального экссудата.

НАДПОЧЕЧНИКОВЫЕ АНДРОГЕНЫ

Надпочечниковые андрогены (андростендион, ДГЭА и ДГЭА-сульфат) практически лишены собственной биологической активности и только на периферии превращаются в активные мужские половые гормоны — тестостерон и дигидротестостерон. Так, ДГЭА, образующийся из ДГЭА-сульфата и прямо секретируемый надпочечниками, превращается в периферических тканях в андростендион — ближайший предшественник активных андрогенов.

Эффекты тестостерона и дигидротестостерона рассматриваются в гл. 13. Здесь же обсуждается лишь вклад надпочечников в формирование мужского фенотипа.

Мужчины

У мужчин с нормальной функцией половых желез превращение надпочечникового андростендиона в тестостерон определяет менее 5% общей продукции этого гормона и, следовательно, практически не играет роли. У взрослых мужчин повышенная секреция надпочечниковых андрогенов не имеет клинических последствий. Однако у мальчиков это может быть причиной преждевременного увеличения размеров полового члена и появления вторичных половых признаков.

Женщины

У женщин периферическое превращение надпочечникового андростендиона в тестостерон вносит существенный вклад в общую продукцию андрогенов. В фолликулярную фазу менструального цикла надпочечниковые предшественники определяют 2/3 продукции тестостерона и 1/2 продукции дигидротестостерона. В середине цикла вклад яичников возрастает, и надпочечниковые предшественники определяют только 40% общей продукции тестостерона.

Нарушение функции надпочечников у женщин с синдромом Кушинга, раком надпочечников и врожденной гиперплазией этих желез сопровождается повышенной секрецией надпочечниковых андрогенов, и периферическое превращение этих стероидов в тестостерон приводит к появлению угревой сыпи, гирсутизму и вирилизации.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Существуют специфические методы определения кортизола и надпочечниковых андрогенов в плазме. Об активности коры надпочечников можно судить и по уровню стероидов в моче (в частности, по суточной экскреции кортизола). Полезную информацию дает определение концентрации АКТГ в плазме. Результаты определения общего уровня стероидных гормонов в плазме зависят от концентрации связывающих белков. Кроме того, поскольку концентрации АКТГ и надпочечниковых гормонов в плазме значительно колеблются на протяжении суток (см. рис. 20.7), результаты однократных определений весьма ненадежны. Для получения более

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

надежной диагностической информации обычно используют динамические пробы (стимуляционные или супрессивные), а также показатели скорости секреции кортизола.

Концентрация АКТГ в плазме

А. Методы определения

Концентрация АКТГ в плазме — весьма точный показатель состояния системы гипофиз–надпочечники. При определении чувствительным иммунометрическим методом в норме она колеблется в пределах 9–52 пг/мл (2–11,1 пмоль/л).

Б. Интерпретация

Определение уровня АКТГ в плазме чаще всего проводят для выяснения локализации первичной причины дисфункции надпочечников.

1) При первичной **надпочечниковой недостаточности** уровень АКТГ повышен, а при патологии гипофиза и вторичной надпочечниковой недостаточности его уровень «нормален» или не достигает 10 пг/мл (2,2 пмоль/л).

2) При **синдроме Кушинга**, обусловленном кортизолпродуцирующей опухолью надпочечников, диагностическое значение имеет падение уровня АКТГ в плазме ниже 5 пг/мл (1,1 пмоль/л), тогда как при болезни Кушинга (гиперсекреция АКТГ) его уровень в плазме нормален или повышен.

3) Уровень АКТГ в плазме обычно резко повышен при **синдроме эктопической секреции АКТГ**, хотя столь же значительное его повышение встречается и при болезни Кушинга. Кроме того, при использовании иммунорадиометрического метода с двойными антителами (ИРМА) концентрация АКТГ в редких случаях этого синдрома оказывается повышенной в меньшей степени, так как этим методом не определяются высокомолекулярные предшественники АКТГ.

4) Уровень АКТГ в плазме резко повышен и у больных с распространенными формами **врожденной гиперплазии коры надпочечников**, что используют для диагностики этих расстройств и контроля за их лечением.

Концентрация кортизола в плазме

А. Методы определения

Уровень кортизола в плазме чаще всего определяют методами радиоиммунологического анализа (РИА) или с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Этими методами в плазме определяется общий кортизол (связанный и свободный). В слюне же содержится только свободный кортизол, и анализ слюны позволяет просто и надежно оценивать концентрацию свободной формы этого гормона.

Принцип РИА заключается в ингибировании связывания меченого кортизола с антителами кортизолом, присутствующим в пробе плазмы. Чувствительность современных методов РИА позволяет использовать небольшие объемы плазмы. Кроме того, применяемые в настоящее время антисыворотки практически не взаимодействуют с другими эндогенными стероидами, и поэтому результаты РИА точно отражают содержание общего кортизола в плазме. Применяемые антитела могут перекрестно взаимодействовать с некоторыми синтетическими глюкокортикоидами (например, преднизоном), но другие широко применяемые лекарственные препараты не влияют на результаты таких определений.

Б. Интерпретация

Однократные определения концентрации кортизола в плазме лишены диагностического смысла, поскольку кортизол секретируется эпизодически и, кроме того, его уровень возрастает при любом стрессе. Более надежную информацию получают с помощью динамического тестирования состояния системы ГГН (см. ниже).

1. Нормальные показатели. Нормальные уровни кортизола в плазме зависят от метода определения. По данным РИА, содержание кортизола в 8 часов утра колеблется от 3 до 20 мкг% (80–550 нмоль/л), составляя в среднем 10–12 мкг% (275,9–331,1 нмоль/л). В более поздние часы эти величины снижаются, и в 4 часа дня примерно вдвое ниже утренних. В интервале от 10 часов вечера до 2 часов ночи концентрация кортизола обычно меньше 3 мкг% (80 нмоль/л). Уровень кортизола в слюне в полночь оказывается ниже 0,15 мкг% (4 нмоль/л).

2. Уровни во время стресса. Секреция кортизола возрастает при различных заболеваниях, во время хирургических вмешательств и при травмах. В этих условиях концентрация кортизола в плазме может достигать 40–60 мкг% (1100–1655 нмоль/л).

3. Повышенная концентрация эстрогенов. Уровень общего кортизола в плазме увеличивается при повышении связывающей емкости КСГ, что чаще всего имеет место в условиях высокого

содержания эстрогенов в крови (например, при беременности или применении экзогенных эстрогенов или пероральных контрацептивов). Концентрация кортизола в таких случаях может в 2–3 раза превышать норму.

4. Прочие состояния. Содержание КСГ может меняться и при других состояниях (см. выше). Концентрация общего кортизола увеличивается при тревожных и депрессивных состояниях, при голодании, нервной анорексии, алкоголизме и хронической почечной недостаточности.

Кортизол в слюне в поздние ночные часы

У большинства больных с синдромом Кушинга нарушен суточный ритм секреции кортизола, и его уровень (в отличие от нормы) не снижается к 11–12 часам ночи. Это может нарушать сон и порождать психологические проблемы. Повышенный уровень кортизола в плазме в полночь (у спящих людей) отличает синдром Кушинга не только от нормы, но и от таких состояний, как депрессия или алкоголизм. По данным одного из исследований, концентрация кортизола в сыворотке в полночь, превышающая 5,2 мкг% (140 нмоль/л), позволяет диагностировать синдром Кушинга со 100% чувствительностью и 77% специфичностью. Однако такие определения затруднительны, и многие клиницисты предпочитают диагностировать синдром Кушинга по уровню кортизола в слюне в ночные часы. Содержание кортизола в слюне находится в равновесии с уровнем свободного кортизола в крови, не зависит от количества слюны и остается стабильным в течение нескольких дней.

С помощью различных приспособлений слюну легко собирать в домашних условиях. Недавние исследования показали, что повышенный уровень кортизола в слюне в ночные часы является надежным признаком синдрома Кушинга. Чувствительность и специфичность этого показателя превышают 90%, и такие определения могут стать самым простым и эффективным способом скрининга больных с подозрением на гиперкортизолемию. Референтные значения концентрации кортизола в слюне зависят от метода определения.

Кортикостероиды в моче

А. Свободный кортизол

1. Методы определения. Определение экскреции свободного кортизола с мочой — надежный способ диагностики синдрома Кушинга. В норме свободный кортизол в моче составляет менее 1% секретируемого гормона. Однако при его избыточной секреции концентрация кортизола превышает связывающую способность КСГ, и уровень свободного гормона в плазме и его экскреция с мочой увеличиваются. Содержание свободного кортизола определяют в пробах суточной мочи с помощью ВЭЖХ, РИА, а в последнее время и с помощью газовой хроматографии/масс-спектроскопии.

2. Нормальные показатели. В настоящее время наиболее специфическим методом определения кортизола в моче является ВЭЖХ. Нормальный уровень свободного кортизола, определяемый этим методом, колеблется от 5 до 50 мкг (14–135 нмоль) в сутки. При использовании методов РИА нормальное содержание кортизола в моче составляет 20–90 мкг (50–250 нмоль) в сутки.

3. Диагностическая значимость. Исследование мочи позволяет отличить простое ожирение от синдрома Кушинга, поскольку содержание свободного кортизола в моче (в отличие от 17-гидроксикортикостероидов) при ожирении не возрастает. Уровень кортизола в моче повышается при тех же условиях, что и его содержание в плазме (см. выше), и может несколько увеличиваться при беременности. При надпочечниковой недостаточности такой способ оценки секреции кортизола не применяется, как в силу малой чувствительности методов, так и потому, что низкая экскреция кортизола характерна для многих здоровых людей.

Б. 17-Гидроксикортикостероиды

В настоящее время определение экскреции этих соединений с мочой потеряло свое значение, поскольку появилась возможность определять уровни кортизола в плазме и свободного кортизола в моче.

Супрессивные пробы с дексаметазоном

А. Проба с низкой дозой

С помощью этой пробы можно отвергнуть или подтвердить диагноз синдрома Кушинга независимо от его причины. В норме дексаметазон, будучи активным глюкокортикоидом, подавляет гипофизарную секрецию АКТГ, что приводит к падению уровня глюкокортикоидов в плазме и моче. Тем самым проверяется сохранность механизма обратной связи в системе ГГН. При синдроме Кушинга этот механизм нарушен, и секреция стероидов при введении дексаметазона не снижается. Дексаметазон

в используемых дозах не мешает определению кортизола в плазме и моче.

Для скрининга больных с синдромом Кушинга обычно проводят ночную пробу с 1 мг дексаметазона. Дексаметазон вводят внутрь в 11 часов вечера, а уровень кортизола определяют в плазме на следующее утро. Если его уровень оказывается ниже 1,8 мг% (50 нмоль/л), то синдром Кушинга с большой вероятностью исключается. Если же уровень кортизола превышает 10 мг% (276 нмоль/л), то (в отсутствие причин для ложноположительных результатов пробы) это указывает на наличие данного синдрома. В этих случаях диагноз следует подтвердить другими способами. Уровни кортизола между 1,8 и 10 мкг% неинформативны.

Нарушение реакции на дексаметазон обнаруживается у 80–99% больных с синдромом Кушинга. Ложноотрицательные результаты этой пробы чаще встречаются при легкой гиперкортизолемии, а также в случаях замедленного метаболизма дексаметазона, когда его уровень в плазме превышает ожидаемый. В таких случаях в плазме одновременно определяют содержание дексаметазона и кортизола.

Ложноположительные результаты встречаются у госпитализированных больных и лиц с хроническими или острыми заболеваниями, а также при депрессивных и тревожных состояниях, алкоголизме, высоком уровне эстрогенов и уремии. У больных, принимающих фенитоин, барбитураты и другие средства, индуцирующие синтез микросомных ферментов печени, дексаметазон может разрушаться быстрее и не достигать концентрации, необходимой для снижения уровня АКТГ.

Б. Пробы с высокой дозой

Такие пробы проводят с целью отличить болезнь Кушинга (гиперсекреция АКТГ гипофизом) от синдрома эктопической секреции АКТГ и опухоли надпочечников, поскольку в первом случае сверхфизиологические дозы дексаметазона все же могут подавлять секрецию АКТГ и кортизола, тогда как при опухолях надпочечников и, в большинстве случаев, эктопической секреции АКТГ этого не происходит. К сожалению, очень часто наблюдаются исключения их этого правила, что требует большой осторожности при интерпретации результатов таких проб.

1. Короткая проба с высокой дозой дексаметазона. Предварительно определяют исходную утреннюю концентрацию кортизола в плазме. В 11 часов вечера дают принять внутрь 8 мг дексаметазона, и уровень кортизола в плазме определяют в 8 часов на следующее утро. При болезни Кушинга концентрация кортизола в плазме, как правило, оказывается вдвое меньше исходной, а при синдроме эктопической секреции АКТГ она либо не снижается, либо снижается в гораздо меньшей степени. Концентрация кортизола в плазме не снижается и при опухолях надпочечников, которые секретируют кортизол автономно. В этих случаях секреция АКТГ уже исходно подавлена высоким уровнем эндогенного кортизола, и эффект дексаметазона не проявляется.

2. Длинная проба с высокой дозой дексаметазона. Дексаметазон принимают внутрь по 2 мг каждые 6 часов в течение 2 суток. До и на вторые сутки после начала приема дексаметазона собирают суточную мочу. При болезни Кушинга экскреция кортизола с мочой снижается более чем на 50%, тогда как при опухолях надпочечников или эктопической секреции АКТГ она остается практически на исходном уровне. Однако у некоторых больных с синдромом эктопической секреции АКТГ высокие дозы дексаметазона все же снижают экскрецию кортизола, а в некоторых случаях болезни Кушинга экскреция этого гормона снижается в гораздо меньшей степени. Диагностическая чувствительность, специфичность и точность результатов этой пробы составляют лишь около 80%. Повысить ее специфичность и точность можно, ориентируясь не на экскрецию кортизола, а на другие критерии. Тем не менее все более очевидно, что проба с высокими дозами дексаметазона не позволяет с уверенностью отличить гипофизарную гиперсекрецию АКТГ от негипофизарной, независимо от критериев оценки ее результатов.

Гипофизарно-надпочечниковые резервы

Определение резервов гипофиза и надпочечников используют для оценки способности системы ГГН реагировать на стресс. Для этого вводят АКТГ (который прямо стимулирует секрецию кортикостероидов), метирапон (который ингибирует синтез кортизола и тем самым стимулирует секрецию АКТГ) или инсулин (который, вызывая гипогликемию, стимулирует секрецию КРГ и, следовательно, АКТГ). Позднее для прямой стимуляции секреции АКТГ кортикотрофами гипофиза начали применять КРГ. Относительная значимость всех этих приемов рассматривается в разделе, посвященном недостаточности коры надпочечников, а также в гл. 5.

А. Пробы с АКТГ

1. Методика и нормальные показатели. Короткую пробу с АКТГ, позволяющую оценить острую реакцию надпочечников на стимуляцию, проводят для диагностики как первичной, так и вторичной надпочечниковой недостаточности. Используют синтетический α^{1-24} АКТГ человека (тетракозактид, или косинтропин). Голодание перед пробой необязательно, и ее можно проводить в любое время суток. После определения исходного уровня кортизола внутримышечно или внутривенно вводят 0,25 мг тетракозактида и определяют содержание кортизола в плазме через 30 или 60 минут после инъекции. Поскольку максимальная концентрация АКТГ в ходе пробы превышает 10 000 пг/мл, результаты этой пробы отражают максимальную секреторную способность коры надпочечников. Максимальный подъем уровня кортизола через 30–60 минут должен превышать 18–20 мкг% (497–552 нмоль/л). Этот подъем на 30-й минуте постоянен и не зависит от базальной концентрации кортизола. Более того, он не зависит и от того, вводится ли АКТГ в дозе 250, 5 или даже 1 мкг. Подъем уровня кортизола в ответ на введение 1 мкг АКТГ является более чувствительным показателем функции коры надпочечников и позволяет выделить среди длительно получающих кортикостероидную терапию тех больных, у которых реакция на 250 мкг АКТГ нормальна, но на 1 мкг — ослаблена. Проба с 1 мкг АКТГ лучше переносится и, по-видимому, является методом выбора при подозрении на надпочечниковую недостаточность. Не менее информативным может быть определение кортизола в слюне после введения АКТГ.

2. Сниженная реакция. Слабая реакция надпочечников на острую стимуляцию подтверждает диагноз надпочечниковой недостаточности. При первичной недостаточности коры надпочечников секреция кортизола снижена, а секреция АКТГ повышена. Поэтому надпочечники исходно стимулированы в максимальной степени, и введение экзогенного АКТГ не увеличивает секрецию кортизола. Иными словами, в данном случае имеет место снижение секреторных резервов надпочечников. При вторичной надпочечниковой недостаточности (обусловленной дефицитом АКТГ) пучковая и сетчатая зоны коркового вещества атрофируются и практически не реагируют на острую стимуляцию АКТГ. Как при первичной, так и при вторичной недостаточности коры надпочечников их ослабленная реакция на острую стимуляцию АКТГ позволяет предвидеть ослабление реакции на инсулиновую гипогликемию, метирапон и хирургический стресс.

3. Нормальная реакция. Нормальная реакция на острую стимуляцию АКТГ исключает как первичную надпочечниковую недостаточность (поскольку свидетельствует о сохранении секреторного резерва этих желез), так и явную вторичную недостаточность надпочечников (обусловленную их атрофией). Однако нормальная реакция не исключает частичного дефицита АКТГ (снижения гипофизарного резерва), так как базальная секреция этого тропного гормона может быть достаточной для предотвращения атрофии надпочечников, но не будет возрастать при стрессе. В таких случаях показаны пробы с метирапоном, инсулиновой гипогликемией или КРГ. Эти вопросы подробнее обсуждаются в разделе, посвященном диагностике недостаточности коры надпочечников.

Б. Проба с метирапоном

Пробу с метирапоном используют для диагностики надпочечниковой недостаточности и для оценки гипофизарно-надпочечниковых резервов. Методика проведения пробы подробно описана в гл. 5. Метирапон блокирует синтез кортизола, ингибируя 11β-гидроксилазу, которая превращает 11-дезоксикортизол в кортизол. Это стимулирует секрецию АКТГ, который, в свою очередь, увеличивает секрецию 11-дезоксикортизола и его уровень в плазме. При подозрении на дефицит гипофизарного АКТГ обычно используют короткую пробу с дексаметазоном. Подозрение на первичную надпочечниковую недостаточность лучше проверять с помощью короткой пробы с АКТГ (см. выше). В норме при ночной пробе с метирапоном уровень 11-дезоксикортизола в плазме должен превышать 7 нг% (0,2 нмоль/л), а концентрация АКТГ — 100 пг/мл (22 пмоль/л). Сниженная реакция указывает на недостаточность коры надпочечников. Нормальная реакция на метирапон позволяет предвидеть нормальную реакцию на стресс и инсулиновую гипогликемию.

В. Проба с инсулиновой гипогликемией

Подробности методики описаны в гл. 5. Стресс, вызванный гипогликемией, сопровождается выбросом КРГ, что приводит к усилению секреции АКТГ и кортизола. Таким образом, с помощью этой пробы оценивается функциональная целостность системы

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

ГГН и ее способность реагировать на стресс. В норме прирост уровня кортизола в плазме должен превышать 8 мкг% (220 нмоль/л), а его максимальная концентрация — 18–20 мкг% (497–552 нмоль/л). Уровень АКТГ в плазме в ответ на гипогликемию обычно увеличивается более чем на 100 пг/мл (22 пмоль/л). Нормальная реакция кортизола исключает надпочечниковую недостаточность и снижение гипофизарных резервов АКТГ. Это означает, что люди с нормальной реакцией на гипогликемию не нуждаются в дополнительных количествах кортизола во время болезни или хирургической операции.

Г. Проба с КРГ

Методика пробы описана в гл. 5. Реакция АКТГ на КРГ усилена при первичной недостаточности коры надпочечников и отсутствует при гипопитуитаризме. При патологических процессах в гипоталамусе эта реакция может запаздывать. Пробу с КРГ проводят также для выяснения причины синдрома Кушинга (см. ниже).

Андрогены

Секрецию андрогенов обычно оценивают по их базальному уровню, поскольку супрессивные и стимуляционные пробы в этом случае менее информативны, чем при нарушениях секреции глюкокортикоидов. Существуют методы определения ДГЭА, ДГЭА-сульфата, андростендиона, тестостерона и дигидротестостерона. Уровень свободного тестостерона в плазме непосредственно отражает его биологическую активность, но коммерческие наборы для его определения не всегда дают достаточно точные результаты (см. гл. 13).

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Надпочечниковая недостаточность, проявляющаяся нарушением продукции глюко- или минералокортикоидов, бывает следствием либо деструкции или дисфункции самого коркового вещества этих желез (первичная надпочечниковая недостаточность, или аддисонова болезнь), либо снижения секреции гипофизарного АКТГ (вторичная надпочечниковая недостаточность). Самой частой причиной вторичной недостаточности коры надпочечников является глюкокортикоидная терапия.

ПЕРВИЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ (АДДИСОНОВА БОЛЕЗНЬ)

Этиология и патоморфология (рис. 20.9)

Причины первичной надпочечниковой недостаточности со временем изменились. Если до 1920-х годов главной причиной этого состояния был туберкулез, то с 1950-х годов примерно в 80% случаев обнаруживается аутоиммунный адреналит с атрофией коркового вещества. Ему очень часто сопутствуют аутоиммунные заболевания других эндокринных желез (см. ниже). Причины первичной надпочечниковой недостаточности перечислены в табл. 20.3. Аддисонова болезнь встречается редко; по разным оценкам, ее распространенность колеблется от 35 до 140 случаев на миллион населения. Как часть полигландулярных нарушений она вдвое чаще регистрируется среди женщин. Первичная надпочечниковая недостаточность диагностируется обычно в 20–50-летнем возрасте. По мере увеличения продолжительности жизни больных со злокачественными опухолями и СПИДом частота аддисоновой болезни возрастает.

Таблица 20.3. Причины первичной надпочечниковой недостаточности

Аутоиммунная
Метастазы рака или лимфомы
Кровоизлияние в надпочечники
Инфекции
Туберкулез, цитомегаловирус, грибы (гистоплазмоз, кокцидиомикоз), ВИЧ
Адренолейкодистрофия
Инфильтративные процессы
Амилоидоз, гемохроматоз
Врожденная гиперплазия коры надпочечников
Семейная глюкокортикоидная недостаточность и гипоплазия надпочечников
Лекарственные средства
Кетоконазол, метирапон, аминоглутетимид, трилостан, митотан, этомидат

А. Аутоиммунная недостаточность коры надпочечников

Надпочечники уменьшаются в размерах и атрофируются; их капсула утолщается. Мозговое вещество остается интактным, но количество клеток коркового вещества уменьшено, в них отмечаются дегенеративные изменения, они окружены фиброзной стромой и разделены характерными лимфоцитарными инфильтратами.

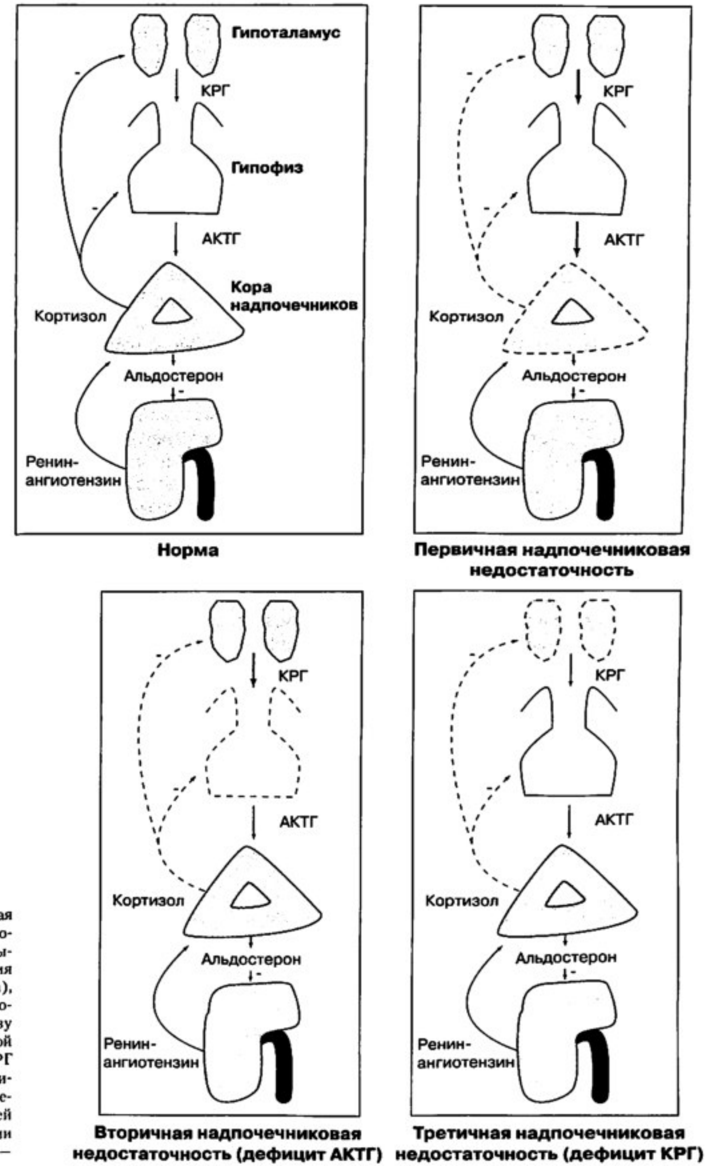


Рис. 20.9. Гипоталамо-гипофизарная система при надпочечниковой недостаточности, обусловленной разными причинами. Показана секреция гормонов в норме (вверху слева), при первичной (вверху справа), вторичной — дефиците АКТГ (внизу слева) и третичной надпочечниковой недостаточности — дефиците КРГ (внизу справа). Показано также влияние ренин-ангиотензиновой системы. Снижение секреции и уровней гормонов изображено пунктирными стрелками, а повышение секреции — сплошными черными стрелками

ГГН и ее способность реагировать на стресс. В норме прирост уровня кортизола в плазме должен превышать 8 мкг% (220 нмоль/л), а его максимальная концентрация — 18–20 мкг% (497–552 нмоль/л). Уровень АКТГ в плазме в ответ на гипогликемию обычно увеличивается более чем на 100 пг/мл (22 пмоль/л). Нормальная реакция кортизола исключает надпочечниковую недостаточность и снижение гипофизарных резервов АКТГ. Это означает, что люди с нормальной реакцией на гипогликемию не нуждаются в дополнительных количествах кортизола во время болезни или хирургической операции.

Г. Проба с КРГ

Методика пробы описана в гл. 5. Реакция АКТГ на КРГ усилена при первичной недостаточности коры надпочечников и отсутствует при гипопитуитаризме. При патологических процессах в гипоталамусе эта реакция может запаздывать. Пробу с КРГ проводят также для выяснения причины синдрома Кушинга (см. ниже).

Андрогены

Секрецию андрогенов обычно оценивают по их базальному уровню, поскольку супрессивные и стимуляционные пробы в этом случае менее информативны, чем при нарушениях секреции глюкокортикоидов. Существуют методы определения ДГЭА, ДГЭА-сульфата, андростендиона, тестостерона и дигидротестостерона. Уровень свободного тестостерона в плазме непосредственно отражает его биологическую активность, но коммерческие наборы для его определения не всегда дают достаточно точные результаты (см. гл. 13).

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Надпочечниковая недостаточность, проявляющаяся нарушением продукции глюко- или минералокортикоидов, бывает следствием либо деструкции или дисфункции самого коркового вещества этих желез (первичная надпочечниковая недостаточность, или аддисонова болезнь), либо снижения секреции гипофизарного АКТГ (вторичная надпочечниковая недостаточность). Самой частой причиной вторичной недостаточности коры надпочечников является глюкокортикоидная терапия.

ПЕРВИЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ (АДДИСОНОВА БОЛЕЗНЬ)

Этиология и патоморфология (рис. 20.9)

Причины первичной надпочечниковой недостаточности со временем изменились. Если до 1920-х годов главной причиной этого состояния был туберкулез, то с 1950-х годов примерно в 80% случаев обнаруживается аутоиммунный адреналит с атрофией коркового вещества. Ему очень часто сопутствуют аутоиммунные заболевания других эндокринных желез (см. ниже). Причины первичной надпочечниковой недостаточности перечислены в табл. 20.3. Аддисонова болезнь встречается редко; по разным оценкам, ее распространенность колеблется от 35 до 140 случаев на миллион населения. Как часть полигландулярных нарушений она вдвое чаще регистрируется среди женщин. Первичная надпочечниковая недостаточность диагностируется обычно в 20–50-летнем возрасте. По мере увеличения продолжительности жизни больных со злокачественными опухолями и СПИДом частота аддисоновой болезни возрастает.

Таблица 20.3. Причины первичной надпочечниковой недостаточности

Аутоиммунная
Метастазы рака или лимфомы
Кровоизлияние в надпочечники
Инфекции
Туберкулез, цитомегаловирус, грибы (гистоплазмоз, кокцидиомикоз), ВИЧ
Адренолейкодистрофия
Инфильтративные процессы
Амилоидоз, гемохроматоз
Врожденная гиперплазия коры надпочечников
Семейная глюкокортикоидная недостаточность и гипоплазия надпочечников
Лекарственные средства
Кетоконазол, метирапон, аминоглутетимид, трилостан, митотан, этомидат

А. Аутоиммунная недостаточность коры надпочечников

Надпочечники уменьшаются в размерах и атрофируются; их капсула утолщается. Мозговое вещество остается интактным, но количество клеток коркового вещества уменьшено, в них отмечаются дегенеративные изменения, они окружены фиброзной стромой и разделены характерными лимфоцитарными инфильтратами.

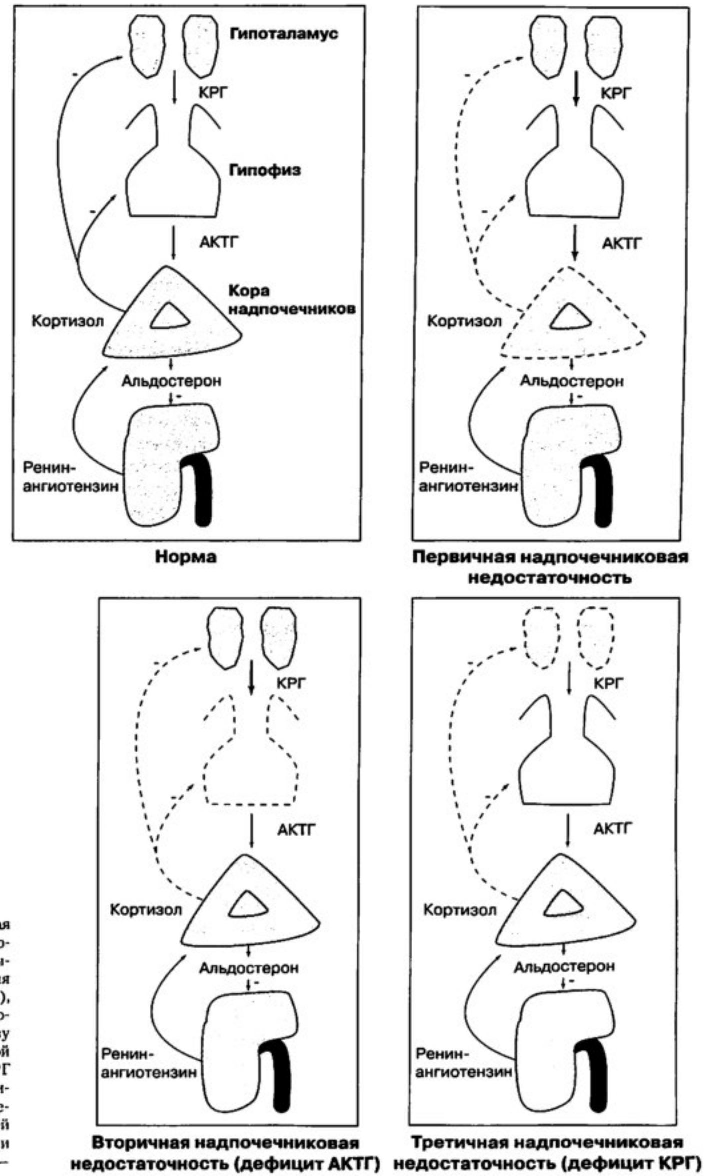


Рис. 20.9. Гипоталамо-гипофизарная система при надпочечниковой недостаточности, обусловленной разными причинами. Показана секреция гормонов в норме (вверху слева), при первичной (вверху справа), вторичной — дефиците АКТГ (внизу слева) и третичной надпочечниковой недостаточности — дефиците КРГ (внизу справа). Показано также влияние ренин-ангиотензиновой системы. Снижение секреции и уровней гормонов изображено пунктирными стрелками, а повышение секреции — сплошными черными стрелками

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

Аутоиммунная аддисонова болезнь часто сопровождается другими иммунологическими нарушениями и может быть составной частью двух разных синдромов. Один из них (охарактеризованный лучше) — аутоиммунный полигландулярный синдром I типа — включает первичную надпочечниковую недостаточность, гипопаратиреоз и кандидоз кожи и слизистых (APECED). Он наследуется как аутосомно-рецессивный признак и проявляется обычно в детском возрасте. В основе синдрома APECED лежит мутация гена *AIRE*, расположенного на хромосоме 21q22.3 и регулирующего аутоиммунные процессы. У больных нарушен Т-клеточный иммунитет, особенно по отношению к антигену *Candida*. Синдром не сцеплен с системой лейкоцитарных антигенов человека (HLA) и часто сопровождается гепатитом, дистрофией зубной эмали и ногтей, алопецией, витилиго и кератопатией. Нередко обнаруживается гипофункция гонад, щитовидной железы, панкреатических β-клеток и обкладочных клеток желудка. В сыворотке больных с синдромом APECED присутствуют аутоантитела к ферменту, отщепляющему боковую цепь холестерина ($P450_{SCC}$, CYP11A1), и другим антигенам.

Второй синдром, при котором аддисонова болезнь встречается чаще, носит название аутоиммунного полигландулярного синдрома II типа (или синдрома Шмидта). Этот синдром включает (помимо надпочечниковой недостаточности) сахарный диабет I типа, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, гнездную алопецию, витилиго и целиакию. В отличие от APECED, генетическая предрасположенность к этому синдрому ассоциируется с HLA-DR3 и/или DR4. У больных обнаруживаются антитела к цитоплазматическим антигенам клеток коры надпочечников. Недавно выявлены также антитела к 21α-гидроксилазе (P450c21, CYP21A2) (см. гл. 3).

Б. Кровоизлияние в надпочечники

Двустороннее кровоизлияние в надпочечники в настоящее время среди населения США является довольно частой причиной надпочечниковой недостаточности. Диагноз обычно устанавливают при КТ брюшной полости у лиц с тяжелыми заболеваниями. При этом находят увеличенные надпочечники, что служит поводом для исследования их функции. К кровоизлиянию в надпочечники предрасполагают анатомические факторы. Действительно, надпочечники обильно снабжаются артериальной кровью, которая оттекает по единственной вене. Тромбоз этой вены приводит к увеличению давления в ней и кровоизлиянию в железу.

В большинстве случаев кровоизлияние в надпочечники происходит на фоне антикоагулянтной терапии. Гепариновая тромбоцитопения может сопровождаться тромбозом надпочечниковых вен и кровоизлиянием. Одной из наиболее частых причин кровоизлияний в надпочечники является первичный антифосфолипидный синдром (волчаночный антикоагулянт).

В. Инфекции

В США (в отличие от многих других стран) туберкулез редко бывает причиной первичной надпочечниковой недостаточности. Клинические проявления аддисоновой болезни наблюдаются лишь у 5% больных с диссеминированным туберкулезом. На ранних стадиях эта болезнь поддается противотуберкулезной терапии. Важно помнить, что рифампицин ускоряет метаболический клиренс кортизола и, тем самым, увеличивает потребность таких больных в заместительной глюкокортикоидной терапии. К деструкции коры надпочечников могут приводить также многие (если не все) грибковые инфекции. Как и при туберкулезе, в таких случаях надпочечники увеличиваются в размерах и иногда содержат кальцификаты. Важно помнить, что противогрибковое средство кетоконазол ингибирует ферменты стероидогенеза (цитохром P450) и на фоне сниженных надпочечниковых резервов может вызывать гипоадреналовый криз.

Надпочечники вовлекаются в патологический процесс и при СПИДе. При вскрытии умерших от СПИДа часто находят некроз надпочечников, но при жизни аддисонова болезнь обнаруживается не более чем у 5% таких больных. Чаще выявляется снижение надпочечниковых резервов. Поражение надпочечников в этих случаях обычно связано с оппортунистической инфекцией (цитомегаловирусной и микобактериальной) и является поздним осложнением СПИДа (на фоне резкого снижения количества $CD4^+$-лимфоцитов) (см. гл. 26).

Г. Адренолейкодистрофия

У мужчин первичная надпочечниковая недостаточность нередко является следствием сцепленной с локусом q18 Х-хромосомы адренолейкодистрофии. Это заболевание (с неполной пенетрантностью) может проявляться как нарушением функции коры надпочечников, так и демиелинизацией нейронов. Оно характеризуется нарушением бета-

окисления жирных кислот с очень длинной цепью (ЖКОДЦ) в пероксисомах и, следовательно, резким повышением их уровня в плазме. Клинические проявления адренолейкодистрофии обусловлены накоплением ЖКОДЦ в головном мозге, коре надпочечников, яичках и печени.

Частота этого заболевания составляет примерно 1:25 000. Для семейного скрининга и пренатальной диагностики используют молекулярный анализ. Описаны два клинических фенотипа адренолейкодистрофии. Церебральная форма обычно проявляется в детском возрасте когнитивными расстройствами, поведенческими сдвигами, эмоциональной неустойчивостью, нарушениями зрения и походки и может прогрессировать до деменции. Почти у 30% таких больных надпочечниковая недостаточность развивается еще до появления неврологических признаков. Поэтому у мальчиков с аддисоновой болезнью необходимо предполагать адренолейкодистрофию и проводить соответствующие диагностические исследования. Более легкий клинический фенотип, адреномиелонейропатия, чаще проявляется в возрасте от 10 до 40 лет. Демиелинизация спинного мозга и периферических нервов с годами приводит к обездвиженности, когнитивным расстройствам, задержке мочи и импотенции. И в этих случаях надпочечниковая недостаточность может предшествовать неврологическим нарушениям.

Диагноз адренолейкодистрофии подтверждается накоплением насыщенных ЖКОДЦ (особенно C26:0) в плазме.

Д. Метастазы в надпочечники

Вопреки распространенному мнению, метастазы рака в надпочечники являются относительно частой причиной недостаточности этих желез. Как показывают проспективные исследования, реакция кортизола на АКТГ снижается примерно у 20% больных с такими метастазами. В надпочечники обычно метастазируют опухоли легких, желудочно-кишечного тракта, молочных желез и почек. Кроме того, первичная недостаточность надпочечников с их двусторонним увеличением может иметь место при ходжскинской и неходжскинской лимфоме.

Е. Семейная недостаточность глюкокортикоидов и врожденная гипоплазия надпочечников

Семейная глюкокортикоидная недостаточность — редкое наследственное заболевание, характеризующееся резистентностью коры надпочечников к АКТГ, что приводит к снижению секреции глюкокортикоидов и надпочечниковых андрогенов и повышению уровня АКТГ в плазме. Секреция альдостерона, как правило, не страдает. Известно, по меньшей мере, два типа этого заболевания. Один из них обусловлен мутациями гена рецептора АКТГ в клетках коры надпочечников. Второй часто сопровождается ахалазией и алакримией (синдром Оллгрова, синдром «трех А»), а также прогрессирующими неврологическими нарушениями. Ген, сцепленный с заболеванием II типа, локализован на хромосоме 12q13. Он кодирует белок, богатый повторами триптофан-аспарагиновой кислоты. Функция этого белка неизвестна. Врожденная гипоплазия надпочечников представляет собой дефект развития. Известны также сцепленные с Х-хромосомой формы этой патологии (обусловленные мутациями гена DAX1) и аутосомно-рецессивные ее формы.

Ж. Резистентность к кортизолу

В основе редко встречающейся резистентности клеток-мишеней к кортизолу лежат качественные или количественные аномалии глюкокортикоидных рецепторов. Это состояние характеризуется гиперкортизолемией без клинических проявлений избытка глюкокортикоидов. Из-за выпадения механизма отрицательной обратной связи усиливается секреция АКТГ и возрастает продукция кортизола, минералокортикоидов и надпочечниковых андрогенов. Усиленная секреция стероидов, обладающих минералокортикоидными и андрогенными свойствами, обусловливает артериальную гипертонию, гипокалиемию, вирилизацию и преждевременное половое развитие. Поскольку кортизол необходим для жизни, речь идет об относительной, а не абсолютной резистентности к этому гормону.

З. Лекарственная надпочечниковая недостаточность

К лекарственным средствам, способным вызвать первичную надпочечниковую недостаточность, относятся противогрибковый препарат кетоконазол, анестетик этомидат, антипаразитарное средство сурамин и ингибиторы синтеза стероидов аминоглутетимид и метирапон.

И. «Относительная» надпочечниковая недостаточность при тяжелых воспалительных заболеваниях (например, при сепсисе)

Тяжелые заболевания характеризуются не столько полной, сколько относительной (или частичной)

надпочечниковой недостаточностью. В этих случаях уровень кортизола в плазме может быть выше, чем в норме, но ниже, чем необходимо для подавления воспалительных реакций. Недавние рандомизированные исследования подтвердили целесообразность дополнительного введения глюкокортикоидов больным с септическим шоком.

Патофизиология

Клинические проявления первичной недостаточности надпочечников возникают при разрушении более 90% коркового вещества обеих желез. Постепенное разрушение этого вещества обусловливает хроническую надпочечниковую недостаточность. Однако во многих случаях деструктивные процессы протекают более быстро; почти 25% больных к моменту установления диагноза находятся в состоянии надвигающегося или уже развившегося гипоадреналового криза. При постепенной деструкции коры надпочечников вначале снижаются резервы этих желез, т.е. базальная секреция стероидов остается нормальной, но при стрессе их уровень не возрастает. Поэтому хирургические операции, травмы или инфекции, требующие повышенной секреции кортикостероидов, вызывают у таких больных острый гипоадреналовый криз. При дальнейшем разрушении коркового вещества снижается уже базальная секреция глюкокортикоидов, и появляются клинические признаки хронической аддисоновой болезни. На любой стадии этого процесса может проявиться дефицит и минералокортикоидов. Кровоизлияние в надпочечники приводит к внезапному падению секреции как глюко-, так и минералокортикоидов, что сопровождается острым гипоадреналовым кризом.

Клинические проявления

А. Симптомы и признаки

Дефицит кортизола проявляется слабостью, вялостью, анорексией, тошнотой и рвотой, артериальной гипотонией, гипонатриемией и гипогликемией. При недостаточности минералокортикоидов происходит потеря натрия с мочой и задержка калия, развивается тяжелое обезвоживание, падает артериальное давление, снижается концентрация натрия и возрастает уровень калия в сыворотке, развивается ацидоз.

1. Хроническая первичная недостаточность коры надпочечников. Основные симптомы (табл. 20.4): гиперпигментация, слабость, утомляемость, потеря веса, анорексия и желудочно-кишечные расстройства.

Таблица 20.4. Клинические проявления первичной недостаточности коры надпочечников[1]

Симптомы	Процент
Слабость, утомляемость, анорексия, потеря веса	100
Гиперпигментация	92
Артериальная гипотония	88
Желудочно-кишечные расстройства	56
Повышенная потребность в соли	19
Постуральные симптомы	12

[1] *Baxter J.D., Tyrrell J.B.*, in: Endocrinology and Metabolism. Felig P., Baxter J.D., Frohman L.A. (editors). 3rd ed. McGraw — Hill, 1995. Воспроизведено с разрешения.

Генерализованная гиперпигментация кожи и слизистых — одно из наиболее ранних проявлений аддисоновой болезни. Пигментация усиливается при загаре и наиболее выражена на участках кожи, подвергающихся давлению (суставах пальцев рук и ног, локтях и коленях). Обычно увеличивается количество черных или темно-коричневых веснушек. Затем темнеет слизистая щек и десен. Надпочечниковую недостаточность следует подозревать также при усиленной пигментации ладонных кладок, ногтевых лож, грудных сосков, околососковых кружков, а также слизистой в области влагалища и заднего прохода. Старые шрамы и рубцы не темнеют, но те, которые образуются после начала гиперсекреции АКТГ, выглядят особенно темными.

Общая слабость, утомляемость и недомогание, потеря аппетита и веса — постоянные спутники надпочечниковой недостаточности. Со временем больной может похудеть на 15 кг. Большинство больных жалуются на тошноту и рвоту; реже возникает понос. Обострение желудочно-кишечных расстройств при остром гипоадреналовом кризе можно спутать с первичными заболеваниями пищеварительного тракта.

Примерно у 90% больных отмечается артериальная гипотония, сопровождающаяся ортостатическими симптомами и даже обмороками. Это особенно характерно для тяжелой хронической и острой надпочечниковой недостаточности. При аутоиммунной аддисоновой болезни (но не при других ее причинах) в 4–17% случаев наблюдается витилиго. Примерно для 20% больных характерно пристрастие к соли.

У детей может иметь место тяжелая гипогликемия. У взрослых больных она наблюдается редко, но может провоцироваться голоданием, лихорадкой, инфекциями или тошнотой и рвотой (особенно при остром кризе). Гипогликемия более характерна для вторичной надпочечниковой недостаточности.

Аменорея при аддисоновой болезни может быть связана как с потерей веса, так и с первичной недостаточностью яичников. У женщин из-за сниженной секреции надпочечниковых андрогенов происходит выпадение волос в подмышках и на лобке.

Проявления частичной надпочечниковой недостаточности выражены гораздо слабее. Ее следует предполагать в случаях необъяснимой потери веса у больных с низким артериальным давлением и лихорадкой, а также при отмене глюкокортикоидной терапии.

2. Острый гипоадреналовый криз. Острая надпочечниковая недостаточность развивается на фоне аддисоновой болезни при инфекционных заболеваниях, травмах, хирургических операциях или обезвоживания вследствие дефицита соли, рвоты или поноса.

Симптомы перечислены в табл. 20.5. Усиление тошноты и рвоты увеличивает потерю жидкости и может стать причиной гиповолемического шока. Надпочечниковую недостаточность следует предполагать у любого больного с необъяснимым сосудистым коллапсом. Иногда возникают боли в брюшной полости, имитирующие «острый живот». Характерны слабость, апатия и спутанность сознания. Лихорадка может быть следствием инфекции или гипокортицизма как такового. Гиперпигментация отсутствует только в случаях очень быстрого развития надпочечниковой недостаточности.

Таблица 20.5. Клинические проявления острого гипоадреналового криза

Падение артериального давления и шок Лихорадка Обезвоживание, снижение внутрисосудистого объема Тошнота, рвота, анорексия Слабость, апатия, угнетение сознания Гипогликемия

Дополнительные признаки включают гипонатриемию, гиперкалиемию, лимфоцитоз, эозинофилию и гипогликемию.

В отсутствие лечения шок и кома быстро приводят к смерти больных (см. гл. 25).

3. Острое кровоизлияние в надпочечники (табл. 20.6). Двустороннее кровоизлияние в надпочечники на фоне тяжелых заболеваний обычно проявляется болью в животе или пояснице и болезненностью живота при пальпации. Реже наблюдаются вздутие живота, напряженность брюшной стенки и симптом раздражения брюшины. Характерны артериальная гипотония, шок, лихорадка, тошнота и рвота, спутанность сознания, потеря ориентации, иногда — тахикардия и цианоз.

Таблица 20.6. Клинические проявления кровоизлияния в надпочечники[1]

Проявления	Процент
Общие проявления	
Артериальная гипотония и шок	74
Лихорадка	59
Тошнота и рвота	46
Спутанность сознания, потеря ориентации	41
Тахикардия	28
Цианоз	28
Местные проявления	
Боль в животе, боку или пояснице	77
Болезненность при ощупывании живота	38
Вздутие живота	28
Напряженность брюшной стенки	20
Боль в груди	13
Симптом раздражения брюшины	5

[1] *Baxter J.D., Tyrrell J.B.*, in: Endocrinology and Metabolism. Felig P., Baxter J.D., Frohman L.A. (editors). 3rd ed. McGraw — Hill, 1995. Воспроизведено с разрешения.

Все эти симптомы быстро нарастают и приводят к коме и смерти.

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

Острое кровоизлияние в надпочечники следует предполагать при внезапном ухудшении состояния больного, возникновении необъяснимых болей в животе, боку или пояснице, развитии сосудистого коллапса, резком повышении температуры тела или падении уровня сахара в плазме, особенно на фоне исходного нарушения свертываемости крови.

Б. Данные лабораторных, электрокардиографических и визуализационных исследований

1. Постепенная деструкция надпочечников. Классическими признаками глюко- и минералокортикоидной недостаточности являются гипонатриемия и гиперкалиемия. Изменения со стороны крови включают нормоцитарную нормохромную анемию, нейтропению, эозинофилию и относительный лимфоцитоз. Вследствие снижения объема крови и обезвоживания развивается азотемия с повышением уровня азота мочевины и креатинина в сыворотке. Часто имеет место легкий ацидоз. Примерно у 6% больных наблюдается легкая или умеренная гиперкальциемия.

При рентгенологическом исследовании кальциноз надпочечников обнаруживается у 50% больных с туберкулезной этиологией аддисоновой болезни и в некоторых случаях надпочечниковой недостаточности, вызванной другими причинами. Кальциноз и увеличение размеров надпочечников лучше выявляются с помощью КТ. Для туберкулеза, грибковой и цитомегаловирусной инфекции, злокачественных и незлокачественных инфильтративных процессов, а также для кровоизлияния в эти железы характерно двустороннее увеличение надпочечников.

На электрокардиограмме отмечается снижение вольтажа зубцов, вертикальная ось сердца и неспецифические изменения интервала ST–T, обусловленные электролитными сдвигами.

2. Острое кровоизлияние в надпочечники. Гипонатриемия и гиперкалиемия наблюдаются лишь в небольшом числе случаев, но азотемия, как и эозинофилия, обнаруживаются часто. Диагноз обычно подтверждается обнаружением увеличенных надпочечников при рентгенографии или КТ.

ВТОРИЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Этиология

Вторичная недостаточность коры надпочечников, обусловленная дефицитом АКТГ, чаще всего является следствием глюкокортикоидной терапии. Среди эндогенных причин снижения секреции АКТГ первое место занимают опухоли гипоталамуса или гипофиза. Эти и другие менее частые причины дефицита АКТГ обсуждались в гл. 5.

Патофизиология

Недостаточность АКТГ приводит к снижению секреции кортизола и надпочечниковых андрогенов. Секреция альдостерона в большинстве случаев остается нормальной. На ранних стадиях базальные концентрации АКТГ и кортизола в плазме могут сохраняться в пределах нормы. Однако резервы гипофиза снижены, и поэтому реакция АКТГ и кортизола на стресс оказывается меньшей, чем у здоровых людей. В дальнейшем снижается и базальная секреция АКТГ, что приводит к атрофии пучковой и сетчатой зон коры надпочечников и снижению базального уровня кортизола в плазме. Эта стадия характеризуется не только отсутствием реакции АКТГ на стресс, но и меньшей реакцией надпочечников на острую стимуляцию экзогенным АКТГ.

Проявления дефицита глюкокортикоидов не отличаются от таковых при первичной надпочечниковой недостаточности, но поскольку секреция альдостерона клетками клубочковой зоны сохраняется, признаки дефицита минералокортикоидов отсутствуют.

Клинические проявления

А. Симптомы и признаки

Вторичная надпочечниковая недостаточность — хроническое состояние, и ее проявления, как правило, неспецифичны. Однако при нераспознанной вторичной недостаточности коры надпочечников или у больных, которым не увеличивают дозы стероидов в периоды стресса, может развиться острый гипоадреналовый криз.

Основным отличием этого состояния от первичной надпочечниковой недостаточности является сниженная секреция АКТГ и, следовательно, отсутствие гиперпигментации. Кроме того, в таких условиях секреция минералокортикоидов обычно остается нормальной.

Как правило, не наблюдается ни уменьшения объема циркулирующей крови, ни обезвоживания, ни гиперкалиемии. Не снижено и артериальное давление, за исключением острых случаев. Возможна гипонатриемия из-за задержки воды и нарушения экскреции водной нагрузки, но это не сопровождается гиперкалиемией. Больные обычно жалуются на слабость, быструю утомляемость, сонливость, отсутствие аппетита и, иногда, рвоту; некоторые испытывают боли в суставах и мышцах. Нередко обнаруживается гипогликемия. При острой декомпенсации состояния артериальное давление может резко падать и не реагировать на вазопрессорные средства.

Б. Сопутствующие факторы

На вторичную надпочечниковую недостаточность могут указывать анамнестические данные (глюкокортикоидная терапия) или кушингоидные черты внешности больного. Если причиной дефицита АКТГ являются опухоли гипоталамуса и гипофиза, то обычно имеются признаки выпадения и других гипофизарных функций (гипогонадизм и гипотиреоз). При аденомах гипофиза может иметь место гиперсекреция ГР или пролактина (ПРЛ).

В. Лабораторные данные

Обычный анализ крови обнаруживает нормоцитарную нормохромную анемию, нейтропению, лимфоцитоз и эозинофилию. Нередко выявляется гипонатриемия, обусловленная выпадением влияния глюкокортикоидов на секрецию АВП по механизму отрицательной обратной связи или снижением скорости клубочковой фильтрации в условиях гипокортизолемии. Уровни калия, креатинина, бикарбоната и азота мочевины в сыворотке обычно остаются нормальными. Концентрация глюкозы в плазме может быть сниженной, хотя тяжелая гипогликемия наблюдается редко.

ДИАГНОСТИКА НЕДОСТАТОЧНОСТИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Хотя диагноз надпочечниковой недостаточности требует подтверждения результатами лабораторных исследований, терапию не следует откладывать до получения этих результатов. Нельзя также проводить процедуры, усиливающие обезвоживание и снижающие артериальное давление. В острых случаях нужно сразу же начинать лечение, а диагностические процедуры проводить лишь после стабилизации состояния больного.

Диагностические пробы

Поскольку при частичной надпочечниковой недостаточности уровни стероидов в моче и плазме могут оставаться нормальными, диагностика требует оценки резервов коры надпочечников (рис. 20.10). Соответствующие пробы описаны выше и в гл. 5.

Быстрая стимуляционная проба с АКТГ

Быстрая проба с АКТГ позволяет оценить резервы надпочечников и должна быть первой диагностической процедурой при подозрении на первичную или вторичную надпочечниковую недостаточность. Как отмечено выше, проба с низкой дозой АКТГ (1 мкг косинтропина) более физиологична и более надежно выявляет сниженную функцию коры надпочечников.

Ослабленная реакция на экзогенный АКТГ указывает на снижение резерва надпочечников и является основанием для диагноза надпочечниковой недостаточности. Дальнейшие исследования не требуются, поскольку ослабленная реакция в ходе быстрой пробы с АКТГ означает нарушение этой реакции и на другие стимулы (метирапон, инсулиновую гипогликемию, стресс). Однако с помощью этой пробы невозможно отличить первичную недостаточность коры надпочечников от вторичной. Дифференциально-диагностическое значение имеет базальный уровень АКТГ в плазме (см. ниже).

Нормальная реакция в ходе быстрой пробы с АКТГ позволяет исключить первичную недостаточность надпочечников, но не частичную их вторичную недостаточность (в тех немногих случаях, когда секреция АКТГ достаточна для предотвращения атрофии надпочечников, но не возрастает при стрессе). При подозрении на такую ситуацию резерв гипофизарного АКТГ оценивают с помощью проб с метирапоном или инсулиновой гипогликемией.

Уровень АКТГ в плазме

У больных с первичной надпочечниковой недостаточностью базальный уровень АКТГ в плазме должен превышать верхнюю границу нормы — 52 пг/мл (11 пмоль/л). Обычно же он возрастает до 200 пг/мл (44 пмоль/л) и более. При вторичной надпочечниковой недостаточности этот уровень может быть ниже 10 пг/мл (2,2 пмоль/л) (рис. 20.11). Однако, учитывая эпизодический характер секреции АКТГ и короткий период его полужизни

в плазме, трактовать результаты определения его базального уровня необходимо в свете клинической ситуации. Например, уровень АКТГ часто превышает норму в ранние сроки после устранения вторичной недостаточности надпочечников, что можно спутать с первичной их недостаточностью. На самом деле, концентрация АКТГ при первичной надпочечниковой недостаточности повышается даже раньше, чем удается определить существенное снижение базального уровня кортизола или его реакции на экзогенный АКТГ. Таким образом, постоянно повышенная концентрация АКТГ в плазме является надежным показателем первичной надпочечниковой недостаточности.

Частичная недостаточность АКТГ

При подозрении на частичную недостаточность АКТГ и снижение гипофизарного резерва при нормальных результатах быстрой стимуляционной пробы с АКТГ функцию гипоталамо-гипофизарной системы оценивают с помощью проб с метирапоном и инсулиновой гипогликемией.

А. Показания

Ночную пробу с метирапоном проводят при подозрении на гипофизарные или гипоталамические нарушения у больных, которым индукция гипогликемии противопоказана или которые получают глюкокортикоидную терапию. При подозрении на опухоль гипоталамуса или гипофиза проводят пробу с инсулиновой гипогликемией, так как с ее помощью оценивается реакция не только АКТГ, но и ГР (см. гл. 5).

Б. Интерпретация

Нормальная реакция на метирапон или инсулиновую гипогликемию исключает вторичную надпочечниковую недостаточность. Сниженная реакция (даже при нормальной пробе с АКТГ) подтверждает этот диагноз.

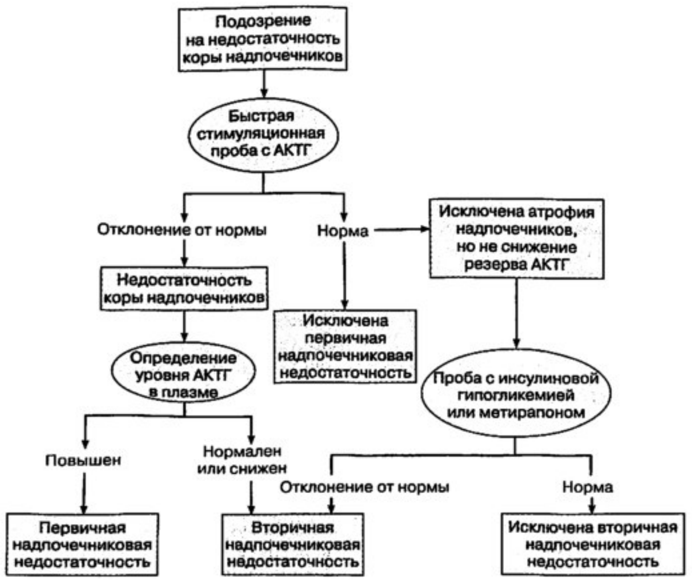


Рис. 20.10. Алгоритм диагностики первичной или вторичной недостаточности коры надпочечников. В прямоугольниках указаны клинические решения, а в овалах — диагностические пробы. (*Miller W.L., Tyrrell J.B.:* The adrenal cortex. In: Endocrinology and Metabolism. Felig P. et al. [editors]. McGraw — Hill, 1995. Воспроизведено с разрешения).

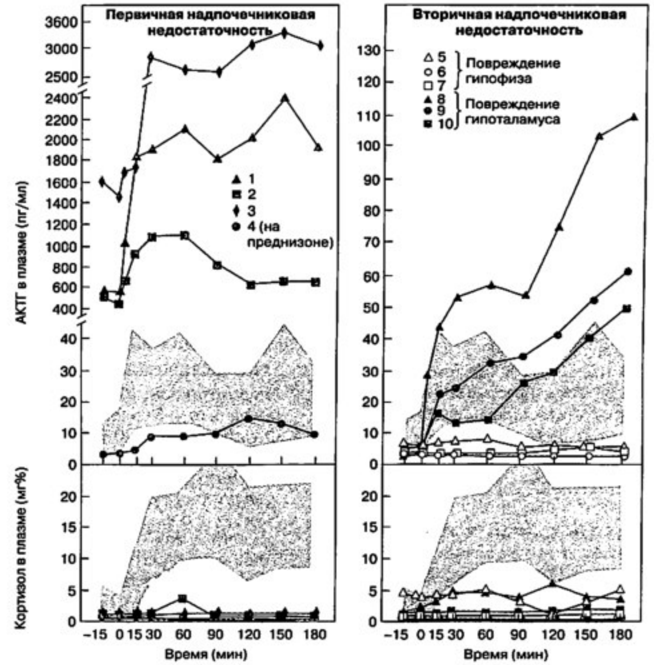


Рис. 20.11. Реакции АКТГ *(вверху)* и кортизола (внизу) на КРГ при первичной *(слева)* и вторичной надпочечниковой недостаточности *(справа)*. При патологии гипоталамуса реакция АКТГ четко отличается от таковой у трех больных с поражением гипофиза. ***Затемненные области:*** колебания показателей у 15 здоровых людей. АКТГ определяли методом ИРМА. (*Schulte H.M. et al.:* The corticotropin-releasing hormone stimulation test: A possible aid in the evaluation of patients with adrenal insufficiency. J Clin Endocrinol Metab. 1984; 58: 1064. Воспроизведено с разрешения.)

ЛЕЧЕНИЕ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Задача заключается в обеспечении уровня глюко- и минералокортикоидов, эквивалентного таковому у людей с нормальной функцией системы ГГН, в любых условиях.

Острый гипоадреналовый криз (табл. 20.7)

При подозрении на острый гипоадреналовый криз лечение следует начинать немедленно. Терапия сводится к введению глюкокортикоидов и коррекции водного обмена, гиповолемии, гипогликемии и электролитных сдвигов. Одновременно выясняют и пытаются устранить сопутствующие или провоцирующие криз заболевания.

А. Кортизол (гидрокортизон)

Чаще всего парентерально вводят гидрокортизон в растворимой форме (гидрокортизона гемисукцинат или фосфат). В сверхфизиологических дозах гидрокортизон обладает достаточной способностью задерживать натрий, так что дополнительная минералокортикоидная терапия не требуется.

В первые сутки гидрокортизон вводят внутривенно по 100 мг каждые 6 часов. Обычно состояние больного улучшается уже через 12 часов или раньше. В этом случае на вторые сутки гидрокортизон вводят по 50 мг каждые 6 часов, и у большинства больных дозу можно постепенно снижать, доводя ее на четвертый–пятый день до 10 мг три раза в сутки (см. ниже раздел «Поддерживающая терапия»).

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

Таблица 20.7. Лечение острого гипоадреналового криза

Заместительная глюкокортикоидная терапия
1. Внутривенно вводить гидрокортизона натрия фосфат или натрия сукцинат по 100 мг каждые 6 часов на протяжении 24 часов.
2. После стабилизации состояния больного снизить дозы гидрокортизона до 50 мг каждые 6 часов.
3. Постепенно в течение 4–5 суток снижать дозы гидрокортизона до поддерживающих и при необходимости добавлять минералокортикоиды.
4. При осложнениях продолжать введение гидрокортизона в дозе 200–400 мг/сутки.
Общие мероприятия
1. Проводить коррекцию внутрисосудистого объема, обезвоживания и гипогликемии путем внутривенного введения солевого раствора и глюкозы.
2. Устранять инфекцию и другие факторы, спровоцировавшие криз.

1. Больным с тяжелыми заболеваниями, особенно при осложнениях (таких как сепсис), высокие дозы гидрокортизона (по 100 мг каждые 6–8 часов) продолжают вводить до стабилизации состояния.

2. Больным с первичной надпочечниковой недостаточностью после снижения общей дозы гидрокортизона до 50–60 мг/сутки добавляют минералокортикоиды (флудрокортизон) (см. ниже).

3. Больные в состоянии криза на фоне вторичной надпочечниковой недостаточности нуждаются прежде всего в заместительной терапии гидрокортизоном (в дозах, указанных выше). Если в таких случаях возникает опасность чрезмерной задержки натрия и воды, вместо гидрокортизона можно парентерально вводить такие синтетические стероиды, как преднизолон или дексаметазон.

4. Внутримышечное введение кортизона ацетата при острой надпочечниковой недостаточности противопоказано по ряду причин: а) медленного поступления в кровь; б) необходимости предварительного превращения в печени в кортизол; в) недостаточного повышения уровня кортизола в плазме; г) слабого снижения концентрации АКТГ в плазме (т. е. недостаточной глюкокортикоидной активности).

Б. Внутривенные растворы

Внутривенно вводят глюкозу и физиологический раствор для коррекции гиповолемии, артериальной гипотонии и гипогликемии. Дефицит циркулирующей крови при аддисоновой болезни может быть значительным, и до введения глюкокортикоидов артериальное давление не удается повысить с помощью вазоконстрикторных средств. Гидрокортизон и восполнение объема обычно устраняют гиперкалиемию и ацидоз. Однако иногда приходится прибегать к дополнительным средствам (см. также гл. 25).

Поддерживающая терапия (табл. 20.8)

Таблица 20.8. Схема поддерживающей терапии при первичной недостаточности коры надпочечников

1. Гидрокортизон, 10–15 мг утром, 5–10 мг после полудня (в 4–5 часов дня).
2. Флудрокортизон, 0,05–0,1 мг внутрь утром.
3. Клиническое наблюдение: поддержание нормального веса тела, артериального давления и электролитного обмена.
4. Обучение больных, ношение опознавательных браслетов или жетонов.
5. Увеличение доз гидрокортизона при стрессе. При легких заболеваниях принимают внутрь удвоенные дозы. Обеспечение больных глюкокортикоидными препаратами для инъекций в неотложных случаях.

Больные с первичной надпочечниковой недостаточностью нуждаются в пожизненной глюко- и минералокортикоидной терапии. Глюкокортикоидным препаратом выбора является гидрокортизон. Скорость базальной продукции кортизола составляет примерно 8–12 мг/м^2 в сутки. Поддерживающая доза гидрокортизона для взрослых равна обычно 15–25 мг в сутки. Эту дозу обычно принимают дробно: 5–15 мг утром после ночного сна и 5–10 мг в послеполуденные часы. Такой режим обеспечивает нормальное состояние большинства больных. Однако некоторые из них могут нуждаться лишь в однократном утреннем приеме, а другим требуется принимать гидрокортизон трижды в сутки (по 10, 5 и 5 мг). Побочным эффектом глюкокортикоидной терапии является бессонница. При приеме последней дозы в 4–5 часов дня этого обычно удается избежать.

В качестве минералокортикоида при заместительной терапии используют флудрокортизон (9α-фторкотизол), который, как правило, принимают однократно по утрам в дозе 0,05–0,2 мг. Флудрокортизон долго сохраняется в плазме, и поэтому дробить его дозу в течение суток не нужно. Примерно 10% больным (при адекватном потреблении соли) достаточно принимать только гидрокортизон.

При вторичной надпочечниковой недостаточности применяют те же дозы гидрокортизона. Потребность во флудрокортизоне возникает редко. Восстановление системы ГГН после отмены экзогенных глюкокортикоидов происходит в течение от нескольких недель до нескольких лет, и продолжительность этого периода предсказать трудно. Поэтому заместительную терапию приходится продолжать. Недавно было отмечено улучшение состояния больных при приеме ДГЭА в дозе 50 мг/сутки, но целесообразность такого подхода требует подтверждений.

Адекватность терапии

При проведении заместительной терапии следует ориентироваться на общее самочувствие больного и его аппетит. Понятно, что появление признаков синдрома Кушинга свидетельствует о передозировке глюкокортикоидов. Общепринято, что в периоды небольших стрессов дозы гидрокортизона следует удваивать, а при тяжелом стрессе (например, хирургической операции) — доводить их до 200–300 мг в сутки. Большие дозы глюкокортикоидов увеличивают риск потери костной массы и развития остеопороза. Поэтому нужно подбирать наименьшие дозы, обеспечивающие нормальное самочувствие больного. Адекватность заместительной глюкокортикоидной терапии обычно оценивают по клиническим, а не биохимическим показателям. В пользу такого подхода свидетельствуют два важных соображения. Во-первых, растет понимание рисков, связанных с избыточностью или недостаточностью лечения. Недавно показано, что плохой контроль гликемии и артериальной гипертонии у больных сахарным диабетом, снижение костной плотности и повышение уровня липидов в сыворотке в определенной степени зависят от субклинического синдрома Кушинга, обусловленного инциденталомами надпочечников. При многих инциденталомах уровень кортизола сходен с таковым при легкой передозировке гидрокортизона у больных с надпочечниковой недостаточностью. Кроме того, установлена обратная зависимость между дозами глюкокортикоидов при заместительной терапии и минеральной плотностью костной ткани, а также прямая корреляция маркеров костной резорбции с дозами глюкокортикоидов. Во-вторых, при приеме гидрокортизона внутрь концентрация кортизола в плазме разных больных может значительно различаться.

Поэтому при оценке адекватности глюкокортикоидной терапии нельзя ориентироваться на уровень свободного кортизола в моче. Ненадежен и такой показатель, как содержание АКТГ в плазме. При хронической надпочечниковой недостаточности уровень АКТГ часто остается повышенным, несмотря на прием адекватных доз глюкокортикоидов. Предлагалось ориентироваться на суточную динамику уровня кортизола в плазме, требующую многократных определений, что достаточно затруднительно. Все это подтверждает целесообразность использования клинических, а не биохимических ориентиров при оценке адекватности заместительной стероидной терапии.

Правильное лечение устраняет слабость, недомогание и повышенную утомляемость. Восстанавливается аппетит и вес тела, исчезают желудочно-кишечные симптомы и гиперпигментация (хотя не всегда полностью). При недостаточном лечении все эти симптомы сохраняются.

Адекватность заместительной терапии минералокортикоидами оценивают по артериальному давлению и электролитному составу сыворотки. При правильном лечении артериальное давление приходит в норму, исчезают его ортостатические изменения, нормализуются уровни натрия и калия. Некоторые в качестве показателя адекватности доз флудрокортизона используют активность ренина плазмы (АРП), которая при вертикальном положении тела должна быть ниже 5 нг/мл в час. Передозировка флудрокортизона приводит к повышению артериального давления и гипокалиемии. И наоборот, при недостаточности его доз утомляемость и недомогание, ортостатические симптомы, гиперкалиемия и гипонатриемия сохраняются.

Профилактика гипоадреналового криза

Развитие острого криза у больных с известной надпочечниковой недостаточностью, получающих заместительную терапию, почти всегда можно предотвратить. Важным элементом такой профилактики является обучение больных и увеличение доз глюкокортикоидов во время интеркуррентных заболеваний.

Больные должны быть информированы о необходимости пожизненной терапии, знать о возможных последствиях острых заболеваний, понимать

необходимость увеличения доз стероидов и обращения к врачу в это время. Им необходимо всегда иметь при себе опознавательную карточку или браслет.

При легких заболеваниях дозы гидрокортизона следует увеличивать до 60–80 мг в сутки; через 24–48 часов после улучшения состояния вернуться к приему обычных поддерживающих доз. Увеличения доз минералокортикоидов не требуется.

При сохранении или усилении недомогания следует продолжить прием повышенных доз гидрокортизона и обратиться к врачу.

Приему и всасыванию гидрокортизона может препятствовать рвота; провоцировать криз может и понос, при котором быстро теряются жидкость и электролиты. В этих случаях необходимо парентеральное введение глюкокортикоидов, требующее врачебной помощи.

Компенсация потребностей в стероидах при хирургических операциях

Нормальная физиологическая реакция на хирургический стресс заключается в повышении секреции кортизола, который модулирует иммунологические сдвиги во время операции. Поэтому больные с первичной или вторичной надпочечниковой недостаточностью, которым предстоит плановая операция, нуждаются в повышенных дозах глюкокортикоидов. Эта проблема больше всего касается больных, у которых гипофизарно-надпочечниковая система подавлена экзогенными глюкокортикоидами. Принципы глюкокортикоидной терапии в периоперационном периоде изложены в табл. 20.9.

Важно: Применять кортизон ацетат внутримышечно не следует (см. выше).

ПРОГНОЗ

До появления возможности глюко-и минералокортикоидной терапии первичная надпочечниковая недостаточность уже в первые 2 года неизбежно приводила к смерти. В настоящее время выживаемость больных зависит от причины аддисоновой болезни. При аутоиммунном ее генезе срок жизни практически не уменьшается, и большинство больных способны вести нормальный образ жизни. Погибают, как правило, лишь те больные, у которых надпочечниковая недостаточность развивается остро, до начала лечения.

Таблица 20.9. Стероидная терапия в периоперационном периоде[1]

1. При необходимости: коррекция электролитного обмена, артериального давления и обезвоживания.
2. В операционной непосредственно перед началом операции: 100 мг гидрокортизона натрий фосфата или натрий сукцината внутримышечно.
3. Сразу после операции: 50 мг гидрокортизона внутримышечно или внутривенно; повторное введение той же дозы каждые 6 часов в течение первых суток.
4. При улучшении состояния на вторые сутки: снижение дозы до 25 мг каждые 6 часов с последующим ее доведением до поддерживающей на 3–5-е сутки. Когда больной сможет принимать лекарства внутрь, возобновить прием флудрокортизона.
5. При лихорадке, артериальной гипотонии и других осложнениях: увеличить дозу гидрокортизона до 200–400 мг в сутки.

[1] *Miller W.L., Tyrrell J.B.:* The adrenal cortex/In: Endocrinology and Metabolism, 3[rd] ed. Felig P., Baxter J.D., Frohman L.A. (editors). McGraw-Hill, 1995. Воспроизведено с разрешения.

Прогноз для больных с вторичной надпочечниковой недостаточности, получающих глюкокортикоидную терапию, благоприятный.

Надпочечниковая недостаточность, обусловленная двусторонним кровоизлиянием в эти железы, все еще часто приводит к смерти; диагноз в большинстве случаев устанавливается при аутопсии.

СИНДРОМ КУШИНГА

Хронический избыток глюкокортикоидов, независимо от своей причины, обусловливает симптомы и признаки, совокупность которых называется синдромом Кушинга. Чаще всего этот синдром развивается при хронической глюкокортикоидной терапии. «Спонтанный» синдром Кушинга может быть следствием гипофизарных или надпочечниковых заболеваний, а также секреции АКТГ или КРГ негипофизарными опухолями (**синдром эктопической секреции АКТГ или КРГ**). Если причиной синдрома Кушинга является избыточная секреция АКТГ опухолью гипофиза, говорят о *болезни* Кушинга. В данном разделе обсуждаются различные формы спонтанного синдрома Кушинга, их диагностика и лечение.

Классификация и распространенность

Различают АКТГ-зависимый и АКТГ-независимый синдром Кушинга (табл. 20.10). К АКТГ-зависимым формам синдрома относятся синдром эктопической секреции АКТГ и болезнь Кушинга, которые характеризуются хронической гиперсекрецией АКТГ. Это приводит к гиперплазии пучковой и сетчатой зон надпочечников и, следовательно, к повышению секреции кортизола, андрогенов и ДОК.

Таблица 20.10. Синдром Кушинга: дифференциальный диагноз

АКТГ-зависимый
Аденома гипофиза (болезнь Кушинга)
Негипофизарные опухоли
 (эктопическая секреция АКТГ)
АКТГ-независимый
Ятрогенный (глюкокортикоиды, мегестрол ацетат)
Опухоль надпочечников (аденома, рак)
Узелковая гиперплазия коры надпочечников
 Первичная пигментная узелковая болезнь надпочечников
 Макронодулярная массивная гиперплазия коры надпочечников
 Зависимый от приема пищи (опосредованный ЖИП)
Искусственный

Причиной АКТГ-независимого синдрома Кушинга может быть первичная опухоль надпочечников (аденома, рак) или их узелковая гиперплазия. В этих случаях повышенный уровень кортизола подавляет секрецию АКТГ гипофизом.

А. Болезнь Кушинга

На долю этой наиболее частой формы синдрома приходится около 70% всех описанных случаев. Болезнь Кушинга встречается среди женщин в 8 раз чаще, чем среди мужчин, и диагностируется обычно в возрасте 20–40 лет, хотя может проявляться в любом возрасте до 70 лет.

Б. Эктопическая секреция АКТГ

Эктопическая секреция АКТГ лежит в основе примерно 15–20% случаев синдрома Кушинга. Секреция АКТГ негипофизарными опухолями может сопровождаться выраженной гиперкортизолемией, но у многих больных классические признаки избытка глюкокортикоидов отсутствуют, что связано, вероятно, с быстрым течением заболевания. Этот синдром наиболее характерен для мелкоклеточного рака легких (на долю которого приходится около 50% случаев эктопической секреции АКТГ), хотя среди больных мелкоклеточным раком он встречается лишь в 0,5–2% случаев. Прогноз таких больных очень плохой, и живут они недолго. Эктопическая секреция АКТГ может проявляться и признаками классического синдрома Кушинга, что значительно затрудняет диагностику, тем более что к моменту обращения к врачу эти опухоли не всегда видны при рентгенологическом исследовании. Синдром эктопической секреции АКТГ чаще встречается у мужчин. Его максимальная частота приходится на возраст 40–60 лет.

В. Первичные опухоли надпочечников

Примерно в 10% случаев синдром Кушинга обусловлен первичными опухолями надпочечников. У большинства таких больных обнаруживаются доброкачественные аденомы этих желез. Частота рака надпочечников составляет около 2 случаев на миллион населения в год. Как аденомы, так и рак этих желез чаще встречаются среди женщин. Так называемые инциденталомы надпочечников (см. ниже) нередко сопровождаются автономной секрецией кортизола без классических признаков синдрома Кушинга.

Г. Синдром Кушинга у детей

Синдром Кушинга в детском и подростковом возрасте встречается крайне редко. Однако, в отличие от взрослых, самой частой его причиной является рак надпочечников (51%), тогда как аденомы встречаются лишь в 14% случаев. Эти опухоли более характерны для девочек и чаще всего развиваются в возрасте от 1 до 8 лет. В подростковом возрасте 35% случаев обусловлены болезнью Кушинга (частота которой среди девочек и мальчиков одинакова). К моменту установления диагноза возраст больных обычно превышает 10 лет.

Патоморфология

А. Передняя доля гипофиза

1. Аденомы гипофиза. Аденомы гипофиза обнаруживаются более чем у 90% больных с болезнью Кушинга. Как правило, такие опухоли меньше тех, которые секретируют ГР или ПРЛ, и в 80–90% случаев их диаметр меньше 10 мм. У небольшой группы больных обнаруживаются макроаденомы (> 10 мм), которые часто распространяются

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

за пределы турецкого седла. Злокачественные опухоли гипофиза встречаются редко.

АКТГ-секретирующие микроаденомы передней доли гипофиза лишены капсулы и окружены сплющенными нормальными клетками. Аденомы состоят из плотных слоев гранулированных базофильных клеток, расположенных вокруг капилляров. Иммуноцитохимическое окрашивание обнаруживает в них АКТГ, β-липотропин (ЛПГ) и β-эндорфин. Более крупные опухоли могут состоять из хромофобных клеток, но в них также присутствуют АКТГ и родственные ему пептиды. В клетках АКТГ-секретирующих аденом обычно содержатся зоны Крука (участки гиалинизации вокруг ядер, обусловленные хроническим влиянием гиперкортизолемии на кортикотрофы). При электронной микроскопии видны секреторные гранулы размером от 200 до 700 нм. Количество таких гранул в разных клетках различно; они могут быть рассеяны в цитоплазме или сконцентрированы вдоль клеточной мембраны. Характерны пучки микрофиламентов (диаметром в среднем 7 нм) вокруг ядра. Именно они определяют зоны Крука, видимые при световой микроскопии.

2. Гиперплазия. Диффузную гиперплазию кортикотрофов находят лишь в редких случаях болезни Кушинга.

3. Прочие состояния. У больных с опухолями надпочечников или синдромом эктопической секреции АКТГ в кортикотрофах гипофиза присутствует множество зон Крука и микрофиламентов вокруг ядра. Избыточная секреция кортизола в этих случаях обусловливает сниженное содержание АКТГ в кортикотрофных клетках гипофиза.

Б. Гиперплазия коры надпочечников

Хроническая гиперсекреция АКТГ приводит к двусторонней гиперплазии коры надпочечников. Известны два типа такой гиперплазии: простая и узелковая.

1. Простая гиперплазия коры надпочечников. Причиной простой гиперплазии коры надпочечников обычно является болезнь Кушинга. Суммарный вес надпочечников (в норме составляющий 8–10 г) в этих случаях достигает 12–24 г. При гистологическом исследовании обнаруживается гиперплазия компактных клеток сетчатой и прозрачных клеток пучковой зоны, что приводит к увеличению ширины всего коркового вещества. Ультраструктура этих клеток под электронным микроскопом выглядит нормальной. При очень высоком уровне АКТГ (какой характерен для синдрома его эктопической секреции) суммарный вес надпочечников может превышать 50 г. Гиперплазия в большей степени затрагивает клетки сетчатой зоны, которые в виде столбиков проникают в пучковую и клубочковую зону.

2. Двусторонняя узелковая гиперплазия. Двусторонняя узелковая гиперплазия коры надпочечников с проявлениями синдрома Кушинга обнаруживается при нескольких состояниях. Ее причиной может быть длительная стимуляция надпочечников АКТГ (гипофизарного или негипофизарного происхождения). Такие узлы часто путают с опухолями надпочечников, что может привести к необоснованной и неэффективной односторонней адреналэктомии. В редких случаях эти узлы со временем приобретают автономию. Удаление АКТГ-секретирующей опухоли сопровождается регрессией надпочечных узлов, если они еще не превратились в полностью автономные.

Описано несколько видов АКТГ-независимой узелковой гиперплазии надпочечников. Двусторонняя крупноузловая их гиперплазия (а иногда даже односторонняя опухоль) может быть следствием аномальной (или эктопической) экспрессии в коре надпочечников рецепторов ряда гормонов. Лучше других изучена аномальная экспрессия в этих железах рецептора глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ЖИП), в результате чего секреция кортизола и пролиферация клеток коркового вещества регулируются физиологическими колебаниями уровня ЖИП после еды, и формируется так называемый «синдром Кушинга, зависимый от приема пищи». Эндогенная гиперкортизолемия может быть связана также с аномальной экспрессией в коре надпочечников рецепторов вазопрессина, β-адренергических агонистов, ХГЧ/ЛГ и серотонина (см. гл. 22). Это создает возможность новых фармакологических подходов к лечению гиперкортизолемии путем подавления секреции эндогенных лигандов таких рецепторов или их блокады специфическими антагонистами.

Еще одна редкая форма АКТГ-независимого синдрома Кушинга, ассоциированного с двусторонней узелковой гиперплазией надпочечников, получила название «первичной пигментной узловой болезни коры надпочечников». Это заболевание наследуется как аутосомно-доминантный признак и обычно проявляется в подростковом или молодом возрасте. Ему часто сопутствуют миксомы (сердца, кожи и молочных желез), очаговая пигментация кожи, преждевременное половое развитие, акромегалия

и шванномы (комплекс Карни). Недавно у многих таких больных обнаружены активирующие мутации гена протеинкиназы А. Надпочечники обычно не увеличены. В них присутствуют множественные узлы черного или коричневого цвета, содержащие участки атрофированного коркового вещества.

Наконец, к конститутивной активации стероидогенеза и формированию узловых образований в надпочечниках приводят активирующие мутации гена $G_s\alpha$, характерные для синдрома Мак-Кьюна–Олбрайта.

В. Опухоли надпочечников

Опухоли надпочечников (аденомы или рак), автономно секретирующие кортизол, лежат в основе АКТГ-независимого синдрома Кушинга.

1. Аденомы, секретирующие глюкокортикоиды, окружены капсулой; их вес колеблется от 10 до 70 г, а размеры — от 1 до 6 см. Они состоят преимущественно из прозрачных клеток пучковой зоны, хотя иногда содержат клетки, типичные для сетчатой зоны.

2. Рак надпочечников. К моменту установления диагноза размер раковых опухолей надпочечников обычно превышает 4 см, а вес — 100 г. В некоторых случаях их вес может быть больше 1 кг, и в животе пальпируется объемное образование. Они окружены капсулой, обильно васкуляризованы и часто содержат участки некроза, кровоизлияний, кистозной дегенерации и обызвествления. Иногда они кажутся доброкачественными, а в других случаях содержат полиморфные клетки. На их злокачественность указывает прорастание в капсулу и сосуды, а также в соседние структуры (почки, печень, забрюшинное пространство). Рак надпочечников дает метастазы в печень и легкие.

3. Корковое вещество непораженного надпочечника. Автономное функционирование аденомы или рака одного из надпочечников сопровождается атрофией второй железы. Ее корковое вещество истончается, тогда как капсула, напротив, становится толще. При гистологическом исследовании обнаруживается практически полное отсутствие сетчатой зоны, а сохранившееся корковое вещество состоит из прозрачных клеток пучковой зоны. Строение клубочковой зоны не меняется.

Этиология и патогенез

А. Болезнь Кушинга

Причины и течение болезни Кушинга рассматривались в гл. 5. Согласно современной точке зрения, ее первичной причиной являются спонтанно развивающиеся кортикотрофные аденомы гипофиза, гиперсекреция АКТГ которыми (и, соответственно, гиперкортизолемия) приводит к характерным эндокринным сдвигам и нарушению функций гипоталамуса. Действительно, микрохирургическая резекция гипофизарных аденом нормализует состояние системы ГГН. Кроме того, молекулярные исследования свидетельствуют о моноклональном характере почти всех кортикотрофных аденом.

В редких случаях, как уже отмечалось, причиной болезни Кушинга является не аденома, а гиперплазия кортикотрофов гипофиза, которая может быть следствием избыточной секреции КРГ доброкачественной ганглиоцитомой гипоталамуса.

Б. Синдромы эктопической секреции АКТГ и КРГ

Негипофизарные опухоли иногда синтезируют и секретируют биологически активный АКТГ и родственные ему пептиды — β-ЛПГ и β-эндорфин. Секретируются также неактивные фрагменты АКТГ. В опухолях, секретирующих АКТГ, может вырабатываться и КРГ, но его роль в патогенезе эктопической секреции АКТГ остается неясной. В отдельных случаях наблюдалась продукция негипофизарными опухолями только КРГ.

Эктопическая секреция АКТГ характерна лишь для некоторых опухолей (табл. 20.11). В половине случаев этот синдром связан с мелкоклеточным раком легких. К другим таким новообразованиям относятся карциноидные опухоли легких и тимуса, медуллярный рак щитовидной железы, а также феохромоцитома и близкие ей опухоли. Описаны также редкие случаи продукции АКТГ другими опухолями (см. гл. 22).

Таблица 20.11. Опухоли, вызывающие синдром эктопической секреции АКТГ[1]

Мелкоклеточный рак легких (50%)
Островковоклеточные опухоли поджелудочной железы
Карциноидные опухоли (легкие, тимус, кишечник, поджелудочная железа, яичники)
Медуллярный рак щитовидной железы
Феохромоцитома и близкие опухоли

[1] *Miller W.L., Tyrrell J.B.*, in: Endocrinology and Metabolism, 3[rd] ed. Felig P., Baxter J.D., Frohman L.A. (editors). McGraw-Hill, 1995. Модифицировано и воспроизведено с разрешения.

В. Опухоли надпочечников

Аденомы и рак надпочечников, продуцирующие глюкокортикоиды, возникают спонтанно. Секреция стероидов этими опухолями не контролируется гипоталамо-гипофизарной системой. В редких случаях рак надпочечников развивается при хронической гиперсекреции АКТГ, характерной для болезни Кушинга, узелковой гиперплазии надпочечников или их врожденной гиперплазии.

Патофизиология (табл. 20.11, рис. 20.12)

А. Болезнь Кушинга

При болезни Кушинга нарушен суточный ритм секреции АКТГ и, соответственно, кортизола. Тормозное влияние глюкокортикоидов на секрецию АКТГ гипофизарной аденомой (по механизму отрицательной обратной связи) ослаблено, и поэтому гиперсекреция АКТГ сохраняется несмотря на повышенный уровень кортизола. В результате формируется хронический избыток глюкокортикоидов. Эпизодическая секреция АКТГ и кортизола определяет колебания их уровня в плазме, который временами может оказываться нормальным. Однако диагноз синдрома Кушинга подтверждается повышенным уровнем свободного кортизола в моче либо повышенным его содержанием в сыворотке или слюне в поздние ночные часы. Общее усиление секреции глюкокортикоидов обусловливает клинические проявления синдрома Кушинга, но секреция АКТГ и β-ЛПГ обычно возрастает недостаточно, чтобы вызвать гиперпигментацию.

1. Нарушение секреции АКТГ. Несмотря на повышенную секрецию АКТГ, ее реакция на стресс отсутствует. Такие стимулы, как гипогликемия или хирургическая операция, не вызывают дальнейшего усиления секреции АКТГ и кортизола. Это, вероятно, объясняется угнетающим действием гиперкортизолемии на гипоталамическую секрецию КРГ. Таким образом, при болезни Кушинга секреция АКТГ не контролируется гипоталамусом (см. гл. 5).

2. Влияние избытка кортизола. Избыток кортизола не только ингибирует функции гипофиза и гипоталамуса, влияя на секрецию АКТГ, ТТГ, ГР и гонадотропинов, но и обусловливает все системные эффекты глюкокортикоидов (см. ниже).

3. Избыток андрогенов. При болезни Кушинга секреция надпочечниковых андрогенов возрастает параллельно секреции АКТГ и кортизола. Содержание ДГЭА, ДГЭА-сульфата и андростендиона в плазме увеличивается, и их периферическое превращение в тестостерон и дигидротестостерон обусловливает у женщин гирсутизм, угревую сыпь и аменорею. У мужчин же из-за угнетения избытком кортизола секреции ЛГ продукция тестостерона яичками уменьшается, что приводит к ослаблению либидо и импотенции. Повышенная секреция надпочечниковых андрогенов не компенсирует снижения секреции тестостерона половыми железами.

Б. Синдром эктопической секреции АКТГ

При синдроме эктопической секреции АКТГ уровни АКТГ и кортизола в плазме обычно выше, чем при болезни Кушинга. Секреция АКТГ в этих случаях происходит хаотически и не подавляется кортизолом по механизму отрицательной обратной связи. Поэтому фармакологические дозы глюкокортикоидов не снижают уровней АКТГ и кортизола в плазме (см. ниже).

Несмотря на значительное возрастание содержания и скорости секреции кортизола, надпочечниковых андрогенов и ДОК, типичные проявления синдрома Кушинга обычно отсутствуют. Это связано, вероятно, с быстрым развитием гиперкортизолемии, анорексии и других симптомов злокачественной опухоли. С другой стороны, нередко отмечаются признаки избытка минералокортикоидов (артериальная гипертония и гипокалиемия), что обусловлено повышенной секрецией ДОК и минералокортикоидными эффектами кортизола. При эктопической секреции КРГ кортикотрофные клетки гипофиза подвергаются гиперплазии, и секреция АКТГ не подавляется кортизолом по механизму отрицательной обратной связи.

В. Опухоли надпочечников

1. Автономная секреция. Доброкачественные и злокачественные опухоли надпочечников секретируют кортизол автономно. Концентрация АКТГ в плазме снижена, что приводит к атрофии коры второго надпочечника. Кортизол секретируется хаотически, и фармакологические дозы средств, влияющих на гипоталамо-гипофизарную систему (дексаметазон и метирапон), как правило, не изменяют его уровня в плазме.

2. Аденомы надпочечников. При синдроме Кушинга, обусловленном аденомой надпочечников, наблюдаются признаки избытка лишь глюкокортикоидов, поскольку такие аденомы секретируют

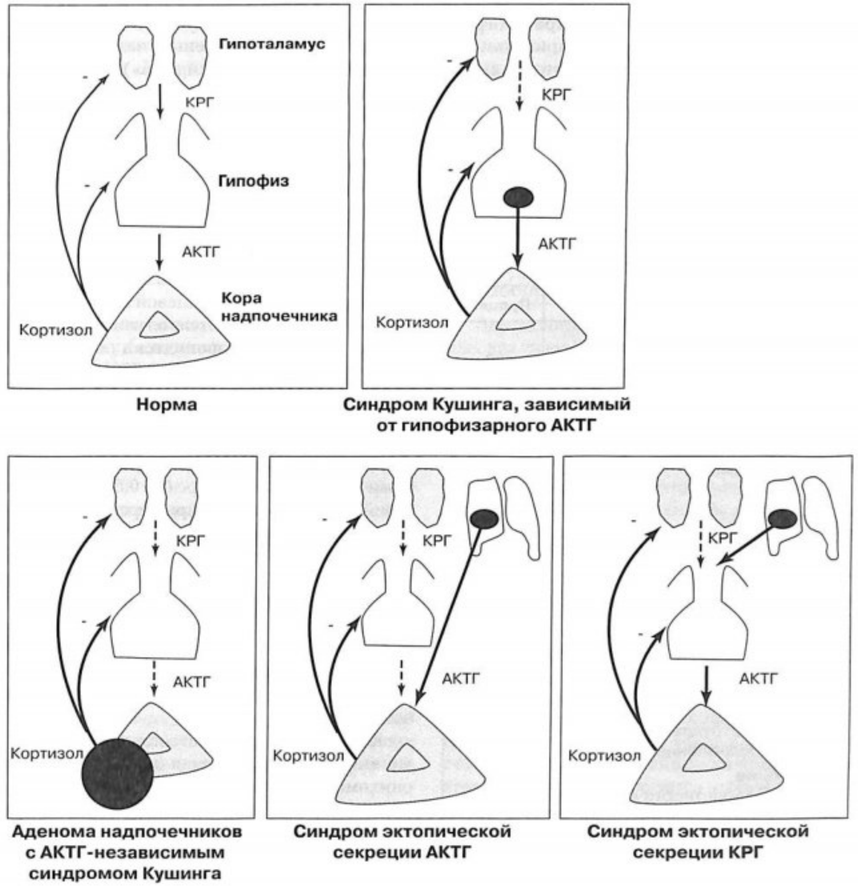


Рис. 20.12. Гипоталамо-гипофизарная система при синдроме Кушинга разной этиологии. Показана секреция гормонов в норме (вверху слева) и в четырех случаях избытка кортизола: при АКТГ-секретирующей опухоли гипофиза (вверху справа), опухоли надпочечников (внизу слева), АКТГ-секретирующем раке легких (внизу в середине) и КРГ-секретирующем раке легких (внизу справа). Сниженная секреция гормонов изображена пунктирными стрелками, а повышенная — жирными

только кортизол. Поэтому проявления избытка андрогенов или минералокортикоидов свидетельствуют не об аденоме, а о раке коры надпочечников.

3. Рак надпочечников. Раковые опухоли надпочечников обычно секретируют большие количества различных стероидных гормонов и их предшественников. Чаще всего наблюдается избыточная секреция кортизола и андрогенов. Нередко увеличивается также продукция 11-дезоксикортизола, ДОК, альдостерона и эстрогенов. Уровни кортизола в плазме и свободного кортизола в моче часто возрастают в меньшей степени, чем уровни андрогенов. Таким образом, при раке надпочечников избытку кортизола, как правило, сопутствует повышение концентраций ДГЭА, ДГЭА-сульфата и тестостерона в плазме. Тяжелые клинические

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

проявления гиперкортизолемии быстро прогрессируют. У женщин резко выражены признаки избытка андрогенов (вирилизация). Артериальная гипертония и гипокалиемия обусловлены обычно минералокортикоидными эффектами кортизола и реже — гиперсекрецией ДОК и альдостерона.

Клинические проявления (табл. 20.12)

Таблица 20.12. Клинические проявления синдрома Кушинга (процент встречаемости)

Проявления	Процент
Общие	
Ожирение	90
Артериальная гипертония	85
Кожные	
Плетора	70
Гирсутизм	75
Полосы растяжения	50
Угревая сыпь	35
Кровоподтеки	35
Костно-мышечные	
Остеопения	80
Мышечная слабость	65
Нервно-психические	**85**
Эмоциональная неустойчивость	
Эйфория	
Депрессия	
Психоз	
Половые	
Нарушения менструального цикла	70
Импотенция, ослабление либидо	85
Метаболические	
Нарушение толерантности к глюкозе	75
Сахарный диабет	20
Гиперлипопротеинемия	70
Полиурия	30
Мочекаменная болезнь	15

А. Симптомы и признаки

1. Ожирение. Прибавка в весе — наиболее частый и обычно начальный признак синдрома Кушинга. Классическим проявлением является центральное ожирение, характеризующееся отложениями жира на лице, шее и животе, тогда как руки и ноги остаются относительно худыми. Столь же часто (особенно у детей) встречается общее ожирение (с преобладанием центрального).

Типичный признак, «лунообразное лицо», отмечается в 75% случаев; у большинства больных наблюдается лицевая плетора. Жировые отложения на шее особенно выражены в надключичной области и на затылке («бычий горб»).

Ожирение отсутствует лишь в очень небольшом числе случаев, но и у таких больных обычно наблюдается центральное перераспределение жира и характерный вид лица.

2. Изменения кожи. Кожные изменения встречаются очень часто, и их появление позволяет предполагать избыточную секрецию кортизола. Атрофия эпидермиса и соединительной ткани под ним приводит к истончению кожи, которая становится «прозрачной», и лицевой плеторе. Примерно в 40% случаев отмечается легкая кровоточивость, в результате чего кровоподтеки образуются даже при минимальных травмах. В 50% случаев имеются полосы растяжения (стрии) красного или фиолетового цвета, но у больных старше 40 лет они крайне редки. Из-за атрофии соединительной ткани стрии располагаются ниже уровня окружающей кожи и, как правило, шире (до 0,5–2 см) розоватых стрий, наблюдающихся при беременности или быстрой прибавке веса. Чаще всего они локализуются на животе, но иногда и на груди, бедрах, ягодицах и подмышками.

С гиперандрогенией связана пустулезная угревая сыпь, тогда как для избытка глюкокортикоидов более характерна папулезная.

Небольшие ранки и царапины заживают медленно; иногда наблюдается расхождение хирургических швов.

Кожа и слизистые часто поражаются грибковыми инфекциями, включая отрубевидный лишай, онихомикоз и кандидозный стоматит.

Гиперпигментация кожи при болезни Кушинга или опухолях надпочечников наблюдается гораздо реже, чем при синдроме эктопической секреции АКТГ.

3. Гирсутизм. Гирсутизм, обусловленный гиперсекрецией надпочечниковых андрогенов, встречается примерно у 80% женщин с синдромом Кушинга. Чаще всего наблюдается оволосение лица, но рост волос может усиливаться также на животе, груди и плечах. Гирсутизм обычно сопровождается угревой сыпью и себореей. Вирилизация отмечается редко, за исключением случаев рака надпочечников, при котором она имеет место примерно у 20% больных.

4. Артериальная гипертония. Гипертония — классический признак спонтанного синдрома Кушинга. Повышенное артериальное давление

регистрируется в 75% случаев, причем более чем у 50% больных диастолическое давление превышает 100 мм рт. ст. Артериальная гипертония и ее осложнения в большой степени определяют заболеваемость и смертность таких больных.

5. Нарушение функции половых желез, обусловленное повышенной секрецией андрогенов (у женщин) и кортизола (у мужчин и, в меньшей степени, у женщин) встречается очень часто. Примерно у 75% женщин имеют место аменорея и бесплодие. У мужчин часто ослабевает либидо, и у некоторых происходит потеря волос на теле и размягчение яичек.

6. Нарушения психики. Психологические сдвиги наблюдаются у большинства больных. В легких случаях наблюдается эмоциональная лабильность и повышенная раздражительность. Возможны также тревожные состояния, депрессия, нарушения внимания и памяти. У многих больных отмечается эйфория, а иногда и явное маниакальное поведение. Характерны нарушения сна, проявляющиеся бессонницей или ранним пробуждением.

Гораздо реже развиваются тяжелая депрессия, психозы с бредом и галлюцинациями и паранойя. Некоторые больные совершают суицидальные попытки. Может уменьшаться объем головного мозга; коррекция гиперкортизолемии восстанавливает его (по крайней мере, частично).

7. Мышечная слабость. Этот симптом встречается почти у 60% больных. Чаще страдают проксимальные группы мышц, особенно сильно — мышцы ног. Гиперкортизолемия сопровождается уменьшением безжировой массы тела и общего содержания белка в организме.

8. Остеопороз. Глюкокортикоиды оказывают выраженное влияние на скелет, и при синдроме Кушинга часто наблюдается остеопения и остеопороз. Нередко возникают переломы костей стоп, ребер и позвонков. Боли в спине бывают первой жалобой. Компрессионные переломы позвонков рентгенологически выявляются у 15–20% больных. Необъяснимая остеопения у любого человека молодого или среднего возраста, даже в отсутствие других признаков избытка кортизола, должна быть поводом для оценки состояния надпочечников. Хотя при введении экзогенных глюкокортикоидов наблюдался асептический некроз костей, для эндогенной гиперкортизолемии это нехарактерно. Возможно, такой некроз связан с исходным заболеванием, по поводу которого назначались глюкокортикоиды.

9. Мочекаменная болезнь. Примерно у 15% больных с синдромом Кушинга обнаруживается мочекаменная болезнь, развивающаяся вследствие гиперкальциурического эффекта глюкокортикоидов. Иногда поводом обращения за помощью является именно почечная колика.

10. Жажда и полиурия. Гипергликемия редко бывает причиной полиурии. Чаще она обусловлена ингибирующим влиянием глюкокортикоидов на секрецию АДГ и прямого действия кортизола, увеличивающего клиренс свободной воды.

Б. Лабораторные данные

Здесь описаны результаты обычных лабораторных анализов. Специальные диагностические пробы рассматриваются в разделе «Диагностика».

Уровень гемоглобина, гематокрит и число эритроцитов обычно находятся на верхней границе нормы; в редких случаях обнаруживается полицитемия. Не отличается от нормы и общее число лейкоцитов, но относительное и абсолютное количество лимфоцитов обычно снижено. Снижено также число эозинофилов; у большинства больных оно меньше 100/мкл. При болезни Кушинга содержание электролитов в сыворотке, за редкими исключениями, не меняется, но при резком повышении секреции стероидов (как это характерно для синдрома эктопической секреции АКТГ или рака надпочечников) может иметь место гипокалиемический алкалоз.

Гипергликемия натощак или явный диабет наблюдаются лишь у 10–15% больных; чаще имеет место постпрандиальная гипергликемия. В большинстве случаев обнаруживается вторичная гиперинсулинемия и нарушение толерантности к глюкозе.

Уровень кальция в сыворотке нормален, тогда как содержание фосфора несколько снижено. В 40% случаев отмечается гиперкальциурия.

В. Рентгенография

При обычной рентгенографии часто выявляется кардиомегалия, обусловленная артериальной гипертонией или атеросклерозом, и расширение средостения из-за отложения жира. Могут обнаруживаться также компрессионные переломы позвонков, переломы ребер и камни в почках.

Г. Электрокардиография

На ЭКГ можно обнаружить изменения, связанные с артериальной гипертонией, ишемией и электролитными сдвигами.

Признаки, указывающие на причины синдрома Кушинга

А. Болезнь Кушинга

Для болезни Кушинга характерна типичная клиническая картина: большая распространенность среди женщин, начало в возрасте от 20 до 40 лет и медленное прогрессирование. Гиперпигментация и гипокалиемический алкалоз наблюдаются редко. Признаки избытка андрогенов включают угревую сыпь и гирсутизм. Секреция кортизола и надпочечниковых андрогенов повышена лишь в умеренной степени.

Б. Синдром эктопической секреции АКТГ (рак)

Этот синдром встречается преимущественно у мужчин и особенно часто в возрасте от 40 до 60 лет. Клинические проявления гиперкортизолемии обычно ограничиваются мышечной слабостью, артериальной гипертонией и нарушением толерантности к глюкозе. Нередко имеются признаки первичной опухоли. Характерны гиперпигментация, гипокалиемия, алкалоз, потеря веса и анемия. Гиперкортизолемия развивается быстро. Уровни глюкокортикоидов, андрогенов и ДОК в плазме обычно повышены в равной и значительной степени.

В. Синдром эктопической секреции АКТГ (доброкачественные опухоли)

У меньшего числа больных с синдромом эктопической секреции АКТГ, обусловленным более «доброкачественными» процессами (особенно карциноидом бронхов), типичные признаки синдрома Кушинга прогрессируют медленнее. Такие случаи трудно отличить от болезни Кушинга, обусловленной гипофизарной аденомой, и первичную опухоль удается обнаружить далеко не всегда. Частота гиперпигментации, гипокалиемического алкалоза и анемии непостоянна. Дополнительные трудности диагностики связаны с тем, что у многих больных динамика АКТГ и стероидов неотличима от таковой при типичной болезни Кушинга (см. ниже).

Г. Аденомы надпочечников

Клиническая картина при аденомах надпочечников обычно ограничивается признаками избытка только глюкокортикоидов. Андрогенные эффекты (такие как гирсутизм) отсутствуют. Заболевание начинается постепенно, и гиперкортизолемия выражена в легкой или умеренной степени. Уровни андрогенов в плазме, как правило, несколько снижены.

Д. Рак надпочечников

Рак надпочечников характеризуется острым возникновением и быстрым нарастанием клинических проявлений избытка глюкокортикоидов, андрогенов и минералокортикоидов. Уровни кортизола и андрогенов в плазме резко повышены. Часто обнаруживается гипокалиемия. Больные жалуются на боли в животе, при пальпации выявляются объемные образования, и нередко уже имеются метастазы в печени и легких.

Диагностика

Подозрения на синдром Кушинга необходимо подтверждать биохимическими исследованиями. Вначале следует исключить другие состояния, проявляющиеся аналогичными признаками: прием некоторых лекарственных веществ, алкоголизм или психические отклонения. В большинстве случаев биохимическая дифференциальная диагностика синдрома Кушинга может осуществляться в амбулаторных условиях (рис. 20.13).



Рис. 20.13. Алгоритм диагностики синдрома Кушинга

А. Супрессивная проба с дексаметазоном

Ночная супрессивная проба с 1 мг дексаметазона — надежный способ скрининга больных с подозрением на гиперкортизолемию. Дексаметазон в дозе 1 мг вводится в 11 часов вечера (перед сном), а уровень кортизола в плазме определяют на следующее утро. У здоровых людей этот уровень должен составлять менее 1,8 мкг% (50 нмоль/л). Раньше критерием служил уровень кортизола ниже 5 мкг%, но при этом результаты пробы часто оказывались ложноотрицательными. Ложноотрицательные результаты наблюдаются у некоторых больных с легкой гиперкортизолемией и повышенной чувствительностью гипофиза к действию глюкокортикоидов, а также при периодических выбросах кортизола. Эта проба проводится только при подозрении на синдром Кушинга, и ее результаты должны подтверждаться определением экскреции свободного кортизола с мочой. У больных, принимающих средства, ускоряющие метаболизм дексаметазона (фенитоин, фенобарбитал, рифампицин), результаты этой пробы могут быть ложноположительными. Ложноположительные результаты возможны также при почечной недостаточности, тяжелой депрессии, а также в случаях стресса или тяжелых заболеваний.

Б. Свободный кортизол в моче

Определение уровня свободного кортизола в суточной моче с помощью ВЭЖХ или хромато-масс-спектроскопии — наиболее надежный, точный и специфичный способ подтверждения диагноза синдрома Кушинга. Часто применяемые лекарственные средства не вносят помех в результаты определения. Исключение составляет карбамазепин, который элюируется вместе с кортизолом и мешает его определению методом ВЭЖХ. При определении этим методом уровень свободного кортизола в суточной моче обычно меньше 50 мкг (135 нмоль). По экскреции свободного кортизола с мочой можно отличить больных с гиперкортизолемией от тучных больных без синдрома Кушинга. Некоторое повышение уровня свободного кортизола в моче обнаруживается менее чем у 5% больных с простым ожирением.

В. Суточный ритм секреции

Отсутствие суточного ритма секреции кортизола считается необходимым признаком синдрома Кушинга. В норме кортизол секретируется эпизодически, и суточный ритм его секреции совпадает с таковым для АКТГ. Обычно самый высокий уровень кортизола обнаруживается ранним утром; на протяжении дня он постепенно снижается, достигая низшей точки поздним вечером. Поскольку в норме концентрация кортизола в плазме колеблется в широких пределах, она может оказаться нормальной и при синдроме Кушинга. Доказать нарушение суточного ритма трудно. Однократные определения утром или вечером мало информативны. Тем не менее уровень кортизола в сыворотке в полночь выше 7 мкг% (193 нмоль/л) — достаточно специфичный признак синдрома Кушинга. Поскольку кортизол секретируется в свободном виде, в ночное время его проще определять в слюне. Как показывают недавние исследования, содержание кортизола в слюне при синдроме Кушинка в полночь обычно превышает 0,1 мкг% (2,8 нмоль/л).

Трудности диагностики

Труднее всего отличить больных с легким синдромом Кушинга от здоровых людей с физиологической гиперкортизолемией («псевдокушинг»). К таким состояниям относятся депрессивная стадия аффективных расстройств, алкоголизм, а также нервная анорексия и булимия. В этих случаях могут иметь место биохимические признаки синдрома Кушинга: повышение уровня свободного кортизола в моче, нарушение суточного ритма секреции кортизола и отсутствие снижения его уровня после ночной супрессивной пробы с 1 мг дексаметазона. Определенные диагностические указания можно извлечь из анамнеза, но наиболее надежным способом, позволяющим отличить синдром Кушинга от «псевдокушинга», является супрессивная проба с дексаметазоном с последующим введением КРГ. Эта новая проба, сочетающая супрессию со стимуляцией, обладает большей диагностической чувствительностью и точностью в отношении синдрома Кушинга. Дексаметазон вводят по 0,5 мг каждые 6 часов 8 раз, а через 2 часа после приема последней его дозы внутривенно вводят КРГ в дозе 1 мкг/кг. У большинства больных с синдромом Кушинга концентрация кортизола в плазме через 15 минут после введения КРГ превышает 1,4 мкг% (38,6 нмоль/л).

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика синдрома Кушинга обычно очень трудна и всегда требует консультации эндокринолога. Для этого используют

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

ряд методов, разработанных в последние 10–15 лет, включая специфический и чувствительный метод ИРМА для АКТГ, стимуляционную пробу с КРГ, отбор крови из нижнего каменистого синуса (НКС) и МРТ гипофиза и надпочечников.

А. Уровень АКТГ в плазме

Первым делом необходимо дифференцировать АКТГ-зависимый синдром Кушинга (обусловленный гипофизарной или негипофизарной опухолью, секретирующей АКТГ) от АКТГ-независимой гиперкортизолемии. Наиболее надежным способом является определение уровня АКТГ в плазме методом ИРМА. При опухолях надпочечников, их автономной двусторонней гиперплазии и искусственном синдроме Кушинга уровень АКТГ не достигает 5 пг/мл и слабо реагирует на КРГ [максимальная реакция меньше10 пг/мл (2,2 пмоль/л)] (рис. 20.14). При опухолях, секретирующих АКТГ, его уровень в плазме обычно превышает 10 пг/мл, а часто и 52 пг/мл (11,5 пмоль/л). Основная трудность при дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого синдрома Кушинга связана с выяснением источника гиперсекреции АКТГ. У подавляющего большинства таких больных (90%) имеется опухоль гипофиза. Хотя уровни АКТГ в плазме при его эктопической секреции обычно выше, чем при его секреции опухолью гипофиза, эти показатели в значительной степени перекрываются. Во многих случаях эктопической секреции АКТГ опухоль к моменту диагностики остается скрытой и может не проявляться клинически в течение многих лет после установления диагноза синдрома Кушинга. Повышенная реакция АКТГ на КРГ более характерна для синдрома Кушинга гипофизарной этиологии, чем для синдрома эктопической секреции АКТГ, но проба с КРГ гораздо менее чувствительна, чем анализ крови из нижних каменистых синусов (см. ниже).

Б. МРТ гипофиза

При АКТГ-зависимом синдроме Кушинга МРТ гипофиза с гадолиниевым усилением обнаруживает аденому у 50–60% больных. У больных с классическими клиническими и лабораторными признаками гиперкортизолемии, зависимой от гипофизарного АКТГ, и явными изменениями гипофиза при МРТ вероятность диагноза болезни Кушинга составляет 98–99%. Следует подчеркнуть, однако, что примерно у 10% людей в возрасте от 20 до 50 лет при МРТ обнаруживаются инциденталомы гипофиза. Поэтому признаки опухоли гипофиза могут

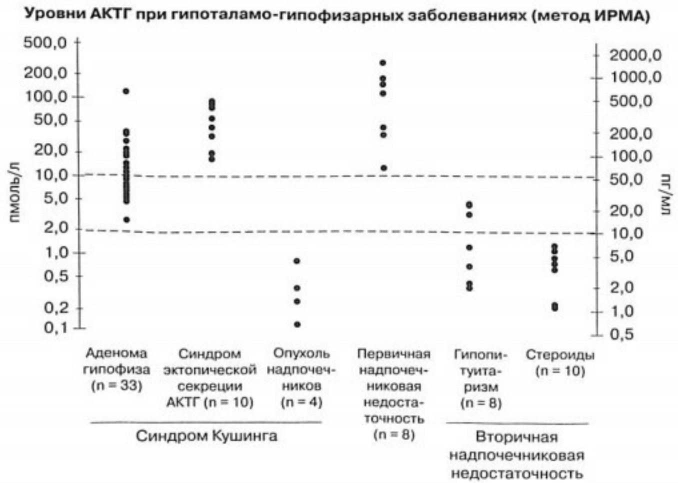


Рис. 20.14. Уровень АКТГ в плазме, определяемый методом ИРМА (пмоль/л или пг/мл), у больных с гипофизарно-надпочечниковыми заболеваниями. Пунктирные горизонтальные линии — границы нормальных колебаний. (*Findling J.W.:* Clinical application of a new immunoradiometric assay for ACTH. Endocrinologist. 1992; 2: 360. Воспроизведено с разрешения.)

выявляться и у некоторых больных с синдромом эктопической секреции АКТГ.

В. Супрессивная проба с высокой дозой дексаметазона

Эта проба давно проводится с целью дифференциальной диагностики синдрома Кушинга. Однако ее диагностическая точность составляет всего 70–80%, что существенно меньше реальной частоты болезни Кушинга при аденомах гипофиза (в среднем 90%). Поэтому ее вряд ли следует использовать.

Г. Кровь из нижнего каменистого синуса

Если при МРТ не удается обнаружить аденому гипофиза, то отличить гиперсекрецию АКТГ, зависимую от аденомы гипофиза, от той, которая зависит от других опухолей, можно путем двусторонней катетеризации НКС на фоне пробы с КРГ. Кровь, оттекающая от передней доли гипофиза, попадает в кавернозные синусы, а затем в НКС и далее в луковицу яремной вены. Одновременное определение АКТГ в крови из НКС и периферической крови до и после стимуляции КРГ надежно подтверждает присутствие или отсутствие АКТГ-секретирующей опухоли гипофиза. В первом случае отношение уровней АКТГ в крови НКС и периферической крови после введения КРГ должно превышать 2,0; если же оно меньше 1,8, то диагностируют синдром эктопической секреции АКТГ. Разница в уровне АКТГ в крови из двух НКС помогает установить локализацию гипофизарной опухоли до операции, хотя это удается не всегда.

Двусторонний отбор крови из НКС требует высокой квалификации рентгенолога. Однако в опытных руках диагностическая точность такого подхода приближается к 100%.

Д. Невыявляемая негипофизарная опухоль, секретирующая АКТГ

Если результаты определения АКТГ в крови из НКС указывают на присутствие негипофизарной АКТГ-секретирующей опухоли, то необходимо выяснить ее локализацию. Большинство таких опухолей расположены в грудной клетке. Чаще, чем при КТ, такие новообразования (обычно представляющие собой маленькие карциноидные опухоли бронхов) обнаруживаются с помощью МРТ грудной клетки. К сожалению, использование меченого аналога соматостатина (сцинтиграфия с ацетатом октреотида) не всегда позволяет установить локализацию таких опухолей.

Е. Визуализация опухолей надпочечников

Для выявления патологического процесса в надпочечниках проводят КТ (рис. 20.15) или МРТ. Эти методы применяют главным образом для выяснения локализации опухоли надпочечников при АКТГ-независимом синдроме Кушинга. Диаметр

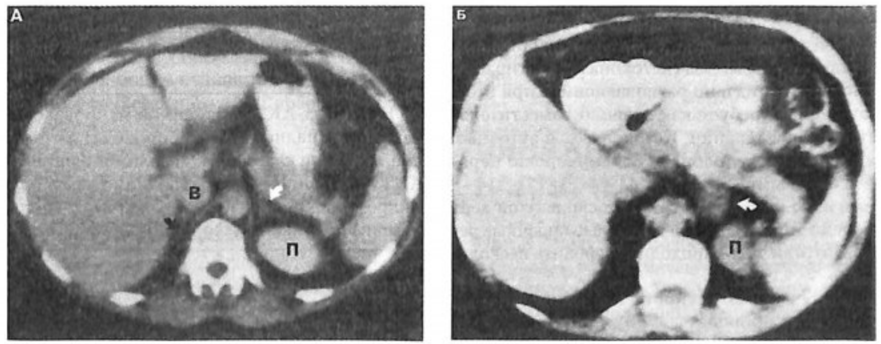


Рис. 20.15. КТ надпочечников при синдроме Кушинга. ***А:*** АКТГ-зависимый синдром Кушинга. Аномалии надпочечников не видны. Правый надпочечник *(черная стрелка)* расположен позади нижней полой вены *(В)* между правой долей печени и правой ножкой диафрагмы. Левый надпочечник *(белая стрелка)* имеет форму перевернутой буквы Y и расположен впереди и медиальнее левой почки *(П)*. ***Б:*** Аденома левого надпочечника *(белая стрелка)* диаметром 3 см. Надпочечник расположен впереди и медиальнее левой почки *(П)*. (*Korobkin M. et al.:* Computed tomography in the diagnosis of adrenal disease. AJR Am J Roentgenol. 1979; 132: 231. Воспроизведено с разрешения.)

большинства аденом превышает 2 см, тогда как раковые опухоли обычно значительно меньше.

Лечение

А. Болезнь Кушинга

Цель лечения болезни Кушинга заключается в удалении или деструкции аденомы гипофиза с тем, чтобы устранить гиперсекрецию гормонов коры надпочечников, не создавая при этом гормональной недостаточности, которая потребовала бы постоянной заместительной терапии.

Возможности воздействия на аденому гипофиза в настоящее время включают ее микрохирургическое удаление, различные формы лучевой терапии и медикаментозное подавление секреции АКТГ. Воздействия, направленные на гиперкортизолемию как таковую (хирургическая или фармакологическая адреналэктомия), используются реже. Все эти методы обсуждаются в гл. 5.

Б. Синдром эктопической секреции АКТГ

Полного излечения этого синдрома обычно можно добиться лишь при относительно «доброкачественных» опухолях (таких как карциноид бронхов и тимуса или феохромоцитома). Особенно трудные случаи связаны с тяжелой гиперкортикозолемией при злокачественных метастазирующих опухолях.

Выраженная гипокалиемия требует заместительного введения больших доз калия и спиронолактона, блокирующего минералокортикоидные эффекты.

Применяются и средства, блокирующие синтез стероидных гормонов (кетоконазол, метирапон и аминоглутетимид), но развивающийся при этом гипокортицизм требует, как правило, заместительной стероидной терапии. Кетоконазол в суточных дозах 400–800 мг (дробно) обычно хорошо переносится больными.

Реже используется митотан, поскольку он действует медленнее и вызывает тяжелые побочные реакции. Митотан часто приходится вводить несколько недель.

В случаях невозможности коррекции гиперкортизолемии проводят двустороннюю адреналэктомию.

В. Опухоли надпочечников

1. Аденомы. Односторонняя адреналэктомия в таких случаях дает прекрасные результаты. При доброкачественных или мелких опухолях надпочечников используют лапароскопический подход, что значительно сокращает сроки госпитализации. Поскольку длительная гиперсекреция кортизола ингибирует функцию гипоталамо-гипофизарной системы и второго надпочечника, у таких больных сразу после операции возникает надпочечниковая недостаточность, требующая временной заместительной терапии глюкокортикоидами.

2. Рак надпочечников. Результаты лечения больных при раке надпочечников значительно хуже, так как к моменту диагностики часто уже имеются метастазы (обычно в забрюшинном пространстве, печени и легких).

а) Хирургическое лечение. Хирургическая операция редко приводит к полному излечению, но резекция опухоли, уменьшая ее массу, снижает секрецию стероидов. Сохранение неподавляемой секреции стероидов в ближайшем послеоперационном периоде указывает на неполноту удаления опухоли или наличие ее метастазов.

б) Медикаментозное лечение. Средством выбора является митотан. Его назначают внутрь в суточных дозах 6–12 г (в 3–4 приема). Почти у 80% больных эти дозы сопряжены с побочными эффектами (диареей, тошнотой и рвотой, депрессией, сонливостью). Снижения секреции стероидов удается добиться примерно у 70% больных, но размеры опухоли уменьшаются только в 35% случаев.

При неэффективности митотана применяют кетоконазол, метирапон или аминоглутетимид (порознь или в сочетании).

Лучевая и обычная химиотерапия при раке надпочечников неэффективны.

Г. Узелковая гиперплазия надпочечников

В случаях АКТГ-зависимой макроузловой гиперплазии надпочечников проводят то же лечение, что и при классической болезни Кушинга. При АКТГ-независимой гиперплазии (как в случаях микро- и некоторых случаях макроузловой гиперплазии) показана двусторонняя адреналэктомия.

Прогноз

А. Синдром Кушинга

В отсутствие лечения АКТГ-секретирующие негипофизарные опухоли и рак надпочечников неизбежно приводят к смерти больных. Во многих случаях причиной смерти являются постоянная гиперкортизолемия и ее осложнения (артериальная гипертония, инфаркт, инсульт, тромбоэмболия

и инфекции). Согласно старым наблюдениям, 50% больных погибают в течение 5 лет после начала заболевания.

Б. Болезнь Кушинга

Современные микрохирургические методы и облучение гипофиза тяжелыми частицами позволяют добиться успеха в лечении подавляющего большинства больных и исключить операционную смертность и заболеваемость, связанные с двусторонней адреналэктомией. В настоящее время такие больные живут гораздо дольше, чем раньше. Тем не менее продолжительность жизни больных все еще меньше, чем у здоровых лиц соответствующего возраста. Причиной смерти обычно являются сердечно-сосудистые нарушения. Кроме того, снижается качество жизни больных, особенно в связи с психологическими сдвигами. Прогноз при крупных опухолях гипофиза существенно хуже. Причиной смерти может быть прорастание опухоли в соседние структуры мозга или сохраняющаяся гиперкортизолемия.

В. Опухоли надпочечников

Прогноз при аденомах надпочечников благоприятный, но при раке — почти всегда плохой, и средняя выживаемость больных от момента появления симптомов составляет примерно 4 года.

Г. Синдром эктопической секреции АКТГ

В этих случаях прогноз также плохой. Нередко продолжительность жизни больных ограничивается неделями или даже днями. Некоторым больным может помочь резекция опухоли или химиотерапия. При эктопической секреции АКТГ доброкачественными опухолями прогноз лучше.

ГИРСУТИЗМ И ВИРИЛИЗАЦИЯ

Избыточная секреция андрогенов надпочечниками или яичниками, равно как и усиленное образование активных андрогенов в периферических тканях, приводят к гирсутизму и вирилизации (см. гл. 14). Как отмечалось выше, надпочечниковые андрогены, ДГЭА, ДГЭА-сульфат и андростендион являются слабыми андрогенами, но, превращаясь на периферии в тестостерон и дигидротестостерон, они могут формировать гиперандрогению.

Избыточная продукция андрогенов характерна для заболеваний как надпочечников, так и яичников. К надпочечниковым причинам этого состояния относятся синдром Кушинга, рак надпочечников и врожденная гиперплазия этих желез (см. гл. 15). Описаны относительно редкие случаи легкой врожденной недостаточности ферментов стероидогенеза в надпочечниках, проявляющейся в зрелом возрасте. Биохимический диагноз так называемой «поздней» недостаточности 21-гидроксилазы основывают на результатах реакции 17-гидроксипрогестерона на АКТГ. Яичниковые причины вирилизации обсуждаются в гл. 14.

Избыток андрогенов у детей обычно связан с преждевременным адренархе, врожденной гиперплазией или раком надпочечников. У женщин гирсутизм, которому сопутствуют аменорея, бесплодие, увеличение яичников и повышенный уровень ЛГ в плазме, является типичным проявлением синдрома поликистозных яичников, тогда как при синдроме Кушинга гирсутизм сопровождается признаками избытка кортизола. Для поздней недостаточности 21-гидроксилазы характерно повышение уровня 17-гидроксипрогестерона в плазме, особенно после введения АКТГ. Вирилизация и избыток андрогенов у взрослых обычно обусловлены андрогенсекретирующими опухолями надпочечников или яичников. При синдромах Кушинга и поликистозных яичников вирилизация, как правило, отсутствует. В ряде случаев гирсутизм у женщин является идиопатическим. Следует учитывать и возможность введения экзогенных андрогенов (например, ДГЭА).

Диагностика и лечение гирсутизма обсуждаются в гл. 14.

ИНЦИДЕНТАЛОМЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

При КТ брюшной полости примерно в 2% случаев случайно обнаруживаются объемные образования в надпочечниках. У взрослых они могут представлять собой функционирующие или нефункционирующие аденомы или рак коры надпочечников, феохромоцитомы, кисты, миелолипомы или метастазы рака других органов. Очаговое увеличение надпочечников может иметь место также при их врожденной гиперплазии или кровоизлияниях, но в этих случаях изменения обычно выявляются с обеих сторон.

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

Подходы к диагностике объемных образований в надпочечниках при их случайном обнаружении остаются неопределенными. Некоторые указания на их природу можно получить, сопоставив данные рентгенографии с клиническими проявлениями. Важное значение имеет размер таких образований. При образованиях меньше 4 см первичный рак надпочечников встречается редко, но они могут представлять собой метастазы рака легких, желудочно-кишечного тракта, почек или молочной железы. Образования меньше 3 см у больных раком других органов оказываются метастазами в 20–30% случаев.

Информативными могут быть некоторые особенности таких образований, обнаруживаемые при КТ. Присутствие жира в них характерно для миелолипом (обычно доброкачественных). Аденомы коры надпочечников выглядят округлыми образованиями с гладкими краями, а кисты имеют четкие признаки не только при КТ, но и при УЗИ. Образования низкой плотности (< 10 единиц Хаунсфилда), выявляемые при КТ без усиления, обычно доброкачественны. Для кровоизлияний в надпочечники характерна негомогенная структура с неровными краями. Первичная раковая опухоль коры надпочечников часто имеет размеры больше 5 см и неровные края. В отдельных случаях дополнительную информацию можно получить с помощью МРТ. Рак коры надпочечников и феохромоцитома (в отличие от доброкачественных процессов) в типичных случаях дают яркий интенсивный сигнал на Т2-взвешенных изображениях. Однако исключения из этого правила снижают диагностическую ценность результатов МРТ.

Злокачественные новообразования

Размеры инциденталом при первичном раке коры надпочечников обычно превышают 4 см, и большинство специалистов рекомендуют удалять любые образования таких размеров. При исследовании 45 новообразований надпочечников больше 5 см 30 оказались доброкачественными (16 феохромоцитом, 6 аденом, 4 кисты, 2 миелолипомы, 1 гематома, 1 ганглионеврома) и 15 — злокачественными (7 первичных раков коры надпочечников, 5 метастазов в надпочечники и 3 лимфомы). Образования меньше 4–5 см в диаметре должны внушать опасения только при наличии рака других органов или явных клинических признаков. При раке легких, желудочно-кишечного тракта, почек или молочной железы установить метастазы в надпочечниках помогает пункционная биопсия под контролем УЗИ или КТ. Такое исследование выявляет метастазы с точностью 75–80%, однако возможны как ложноотрицательные, так и ложноположительные результаты. У больных без злокачественных образований в анамнезе результаты чрескожной биопсии надпочечников мало информативны. Эту диагностическую процедуру следует проводить лишь в тех случаях, когда наличие или отсутствие метастазов в надпочечниках может повлиять на лечение или прогноз больных.

Эндокринологические показатели

Эксперты Национального института здоровья (США) рекомендуют при инцидентоломах надпочечников проводить ночную супрессивную пробу с 1 мг дексаметазона и определять содержание метанефринов в плазме и моче. У больных с артериальной гипертонией следует также определять концентрацию калия в плазме и отношение уровня альдостерона к АРП. Однако во всех таких случаях необходимо ориентироваться на клинические показатели и через 6–12 месяцев повторно проводить КТ. Гормональные сдвиги могут проявляться позже, и поэтому соответствующие исследования нужно повторять через определенные промежутки времени.

Кортизолпродуцирующие аденомы

Среди функционирующих инциденталом надпочечников с наибольшей частотой обнаруживаются опухоли, автономно секретирующие кортизол. Повышенная секреция кортизола выявляется у 5–15% больных с надпочечниковыми инциденталомами диаметром 2–5 см. При этом экскреция кортизола с мочой часто остается нормальной, но гипоталамо-гипофизарная система уже находится в угнетенном состоянии. Такие случаи легко выявляются с помощью ночной супрессивной пробы с 1 мг дексаметазона: уровень кортизола в утренней порции плазмы остается выше 1,8 мкг% (50 нмоль/л). Увеличение дозы дексаметазона до 3 мг или более может снизить число ложноположительных результатов. Кроме того, в этих случаях снижен базальный уровень АКТГ в плазме. Автономная секреция кортизола опухолью должна сопровождаться нарушением его суточного ритма и в конце концов полностью исключать возможность снижения его уровня под влиянием дексаметазона. Должна снижаться также реакция АКТГ на КРГ. Удаление таких «молчащих» аденом коры надпочечников может сопровождаться клинически значимой недостаточностью этих желез. Поэтому перед удалением любого неизвестного новообразования в надпочечниках необходимо проводить ночную супрессивную пробу с дексаметазоном или определять уровень АКТГ в плазме. Возможность последующего появления клинических симптомов при таком «субклиническом» синдроме Кушинга остается неизвестной. Во многих случаях инциденталомы надпочечников обнаруживаются у лиц, страдающих артериальной гипертонией, ожирением или сахарным диабетом, причем резекция этих кортизолпродуцирующих аденом может уменьшать выраженность перечисленных нарушений. Таким образом, при субклиническом синдроме Кушинга в молодом возрасте, а также при заболеваниях, которые могут усугубляться избытком глюкокортикоидов, рекомендуется адреналэктомия.

Феохромоцитома

Инциденталома надпочечников в 2–3% случаев оказывается феохромоцитомой, которая может угрожать жизни больного. У многих таких больных имеет место артериальная гипертония и симптомы, характерные для избытка катехоламинов (головная боль, потливость, сердцебиения или раздражительность) (см. гл. 12).

Альдостеронпродуцирующие аденомы

Хотя альдостеронпродуцирующие аденомы надпочечников встречаются чаще феохромоцитом и кортизолсекретирующих опухолей, среди инциденталом надпочечников они занимают очень скромное место. Это, по-видимому, связано с небольшим размером таких аденом, которые обычно не обнаруживаются при КТ. Присутствие альдостеронпродуцирующей аденомы следует предполагать только у больных с артериальной гипертонией и гипокалиемией (которая практически всегда имеет место при альдостероме диаметром более 3 см). Отношение альдостерона (нг%) к АРП (нг/мл/час) меньше 30 и уровень альдостерона в плазме меньше 20 нг% (при однократном определении) исключают диагноз альдостеромы.

ГЛЮКОКОРТИКОИДНАЯ ТЕРАПИЯ ПО ПОВОДУ НЕЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Принципы

Глюкокортикоиды, обладающие противовоспалительной и иммуносупрессивной активностью, используются при лечении различных заболеваний. К ним относятся ревматические болезни (например, ревматоидный артрит и системная красная волчанка), легочные заболевания (например, бронхиальная астма), болезни почек (например, гломерулонефрит) и многие другие. Побочные эффекты такой терапии требуют применения глюкокортикоидов в минимально эффективных дозах и на протяжении как можно меньшего времени.

Синтетические глюкокортикоиды

Химическая модификация стероидов позволила получить соединения с большей глюкокортикоидной активностью по отношению к минералокортикоидной. Например, глюкокортикоидная активность преднизона (содержащего 1,2-двойную связь и 11-кето-группу вместо гидроксильной) в 3–5 раз превышает таковую кортизола, тогда как минералокортикоидные свойства этого соединения меньше, чем у кортизола. Для проявления биологической активности преднизона необходимо восстановление его 11-кето-группы в ОН-группу. При болезнях печени этот процесс нарушается. В молекуле дексаметазона присутствует та же дополнительная двойная связь, атом фтора в 9α-положении и метильная группа в 16α-положении. Это придает ему глюкокортикоидную активность, в 10–20 раз большую, чем у кортизола, и практически лишает минералокортикоидной активности. Синтезированы и многие другие аналоги стероидных гормонов. Хотя большинство синтетических глюкокортикоидов слабо связывается с КСГ, период их полужизни в плазме больше, чем у кортизола.

Способы введения

Глюкокортикоиды можно назначать внутрь, вводить парентерально или использовать в качестве местных средств. Скорость всасывания при внутримышечном или внутрисуставном введении зависит от структуры стероида. Чрескожное всасывание зависит также от тяжести воспаления и участка тела, на который нанесен препарат. Наполнители (например, мочевина) и тугие повязки также ускоряют всасывание накожного препарата. На биодоступность ингаляционных глюкокортикоидов влияет методика вдыхания (например, использование буферных насадок), от которой зависит количество препарата, поступающего в легкие.

Побочные эффекты

В целом тяжесть побочных эффектов зависит от доз и длительности глюкокортикоидной терапии, но их проявления у разных больных различны.

А. Угнетение системы ГГН

Глюкокортикоиды по механизму отрицательной обратной связи ингибируют секрецию КРГ и АКТГ. Это наблюдается при использовании преднизона в суточной дозе более 5 мг. Однако предвидеть степень такого ингибирования у каждого отдельного больного практически невозможно. Функцию системы ГГН можно считать подавленной у больных с клиническими проявлениями синдрома Кушинга, а также у тех, кто получает глюкокортикоиды в суточной дозе, эквивалентной 10–20 мг преднизона, в течение 3 и более недель. При приеме глюкокортикоидов через день угнетение функции системы ГГН выражено меньше, чем при ежедневном их приеме.

Б. Синдром Кушинга

Глюкокортикоидная терапия может сопровождаться проявлениями синдрома Кушинга. Особую тревогу вызывает возможность развития остеопороза, особенно при длительном применении глюкокортикоидов. Тяжесть системных проявлений их избытка при использовании ингаляционных препаратов зависит от конкретного препарата. Однако у детей, помимо местных побочных эффектов (дисфония, кандидозный стоматит), возможно развитие и системных — глаукомы, катаракты, остеопороза и замедления роста.

В. Отмена стероидной терапии

Из-за угнетения системы ГГН глюкокортикоидную терапию следует отменять не сразу, а путем постепенного уменьшения доз препаратов. Схему такого уменьшения подбирают эмпирически. К факторам, препятствующим снижению доз, относятся обострение заболевания и синдром отмены, который может проявляться слабостью, болями в суставах и шелушением кожи. Возможна также психологическая зависимость от стероидов. Угнетение системы ГГН после снижения доз глюкокортикоидов до физиологических сохраняется в течение 9–10 месяцев, а иногда и 1–2 года.

ЛИТЕРАТУРА

Общие вопросы

Alesci S et al: Adrenal androgens regulation and adrenopause. Endocr Regul 2001;35:95. [PMID: 11563938]
Arlt W, Stewart PM: Adrenal corticosteroid biosynthesis, metabolism, and action. Endocrinol Metab Clin North Am 2005 Jun;34(2):293. [PMID: 15850843]
Becker KL et al (editors): Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism, 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
Bottner A, Bornstein SR: Lessons learned from gene targeting and transgenesis for adrenal physiology and disease. Rev Endocr Metab Disord 2001;2:275. [PMID: 11705133]
Burchard K: A review of the adrenal cortex and severe inflammation: quest of the "eucorticoid" state. J Trauma 2001;51:800. [PMID: 11586182]
Chrousos G (editor): Adrenal Physiology and Diseases http://www.endotext.org/adrenal/index.htm. Accessed June 1, 2005.
DeGroot LJ, Jameson JL (editors): Endocrinology, 4th ed., vol. 3. Saunders, 2001.
Hammer GD, Parker KL, Schimmer BP: Minireview: transcriptional regulation of adrenocortical development. Endocrinology 2005;146:1018. [PMID: 15604207]
Jin Y, Penning TM: Steroid 5α-reductases and 3α-hydroxysteroid dehydrogenases: key enzymes in androgen metabolism. Best Prac Res Clin Endocrinol Metab 2001;15:79. [PMID: 11469812]
Lindsay JR, Nieman LK: The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy: Challenges in disease detection and treatment. Endocr Rev 2005;6:775. [PMID: 15827110]
Miller WL, Tyrrell JB: The adrenal cortex. In: Endocrinology and Metabolism, 4th ed. Felig P, Baxter JD, Frohman LA (editors). McGraw-Hill, 2002.
Parker KL et al: Steroidogenic factor 1: an essential mediator of endocrine development. Recent Prog Horm Res 2002;57:19. [PMID: 12017543]
Payne AH, Hales DB: Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones. Endocr Rev 2004;25:947. [PMID: 15131259]
Sandeep TC, Walker BR: Pathophysiology of modulation of local glucocorticoid levels by 11β-hydroxysteroid dehydrogenases. Trends Endocrinol Metab 2001;12:446. [PMID: 11701343]
Seckl JR: 11β-hydroxysteroid dehydrogenases: changing glucocorticoid action. Curr Opin Pharm 2004;4:597. [PMID: 15525550]
Simard J et al: Molecular biology of the 3β-hydroxysteroid dehydrogenase/Δ5 - Δ4 isomerase gene family. Endocr Rev 2005;26:525. [PMID: 15632317]

Stewart PM, Tomlinson JW: Cortisol, 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and central obesity. Trends Endocrinol Metab 2002;13:94. [PMID: 11893517]
Van den Berghe G: Neuroendocrine pathobiology of chronic critical illness. Crit Care Clin 2002;18:509. [PMID:12140911]
Walker BR: Steroid metabolism in metabolic syndrome X. Best Prac Res Clin Endocrinol Metab 2001;15:111. [PMID: 11469814]
Williams RH et al (editors): Williams Textbook of Endocrinology, 10th ed. Saunders, 2002.

Биологические эффекты и глюкокортикоидная терапия

Bourdeau I et al: Loss of brain volume in endogenous Cushing's syndrome and its reversibility after correction of hypercortisolism. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:1949. [PMID: 11994323]
Chrousos GP: The glucocorticoid receptor gene, longevity, and the complex disorders of western societies. Am J Med 2004;117:204. [PMID: 15300973]
Czock D et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. Clin Pharmacokinet 2005;44:61. [PMID: 15634032]
Jenkins BD et al: Novel glucocorticoid receptor coactivator effector mechanisms. Trends Endocrinol Metab 2001;12:122. [PMID: 11306337]
Jones A et al: Inhaled corticosteroid effects on bone metabolism in asthma and mild chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2002:CD003537. [PMID: 11869676]
Kino T, Chrousos GP: Glucocorticoid and mineralocorticoid resistance/hypersensitivity syndromes. J Endocrinol 2001;169:437. [PMID 11375113]
Limbourg FP, Liao JK: Nontranscriptional actions of the glucocorticoid receptor. J Mol Med 2003;81:168. [PMID: 12682725]
Pirlich M et al: Loss of body cell mass in Cushing's syndrome: effect of treatment. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:1078. [PMID: 11889168]
Reichardt HM et al: New insights into glucocorticoid and mineralocorticoid signaling: lessons from gene targeting. Adv Pharmacol 2000;47:1. [PMID 10582083]
Reynolds RM et al: Skeletal muscle glucocorticoid receptor density and insulin resistance. JAMA 2002;287:2505. [PMID: 12020330]
Rosen J, Miner JN: The search for safer glucocorticoid receptor ligands. Endocr Rev 2005;26:452. [PMID: 15814846]
Sartor O, Cutler GB Jr: Mifepristone: treatment of Cushing's syndrome. Clin Obstet Gynecol 1996;39:506. [PMID: 8734015]
Sizonenko PC: Effects of inhaled or nasal glucocorticosteroids on adrenal function and growth. J Pediatr Endocrinol Metab 2002;15:5. [PMID: 11822580]
Spitz IM: Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators. Expert Opin Invest Drug 2003;12:1693. [PMID: 14519088]
Tuckermann JP et al: Molecular mechanisms of glucocorticoids in the control of inflammation and lymphocyte apoptosis. Crit Rev Clin Lab Sci 2005;42:71. [PMID: 15697171]
Vgontzas AN, Chrousos GP: Sleep, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and cytokines: multiple interactions and disturbances in sleep disorders. Endocrinol Metab Clin North Am 2002;31:15. [PMID: 12055986]
Wang M: Review: the role of glucocorticoid action in the pathophysiology of the metabolic syndrome. Nutrit Metabol 2005;2:3. [PMID: 15689240]

Надпочечниковая недостаточность

Annane D et al: A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotrophin. JAMA 2000;283:1083. [PMID 10697064]
Annane D et al: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA 2002;288:862. [PMID: 12186604]
Annane D et al: Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. BMJ 2004;329:480. [PMID: 15289273]
Arit W, Allolio B. Adrenal Insufficiency. Lancet 2003;361:1881. [PMID: 12788587]
Barker JM et al: Endocrine and immunogenetic testing in individuals with type 1 diabetes and 21-hydroxylase autoantibodies: Addison's disease in a high-risk population. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:128. [PMID: 15483092]
Betterle C et al: Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. Endocr Rev 2002;23:327. [PMID: 12050123]
Bourne RS, Webber SJ, Hutchinson SP: Adrenal axis testing and corticosteroid replacement therapy in septic shock patients — local and national perspectives. Anaesthesia 2003;58:591. [PMID: 12846629]
Brown CJ, Buie WD: Perioperative stress dose steroids: do they make a difference? J Am Coll Surg 2001;193:678. [PMID: 11768685]
Buttgereit F, Burmester GR, Lipworth BJ: Optimised glucocorticoid therapy: the sharpening of an old spear. Lancet 2005;365:801. [PMID: 15733723]

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

Cameron DR, Braunstein GD: The use of dehydroepiandrosterone therapy in clinical practice. Treat Endocrinol 2005;4:95. [PMID: 15783247]

Charmandari E, Kino T, Chrousos GP: Familial/sporadic glucocorticoid resistance: clinical phenotype and molecular mechanisms. Ann N Y Acad Sci 2004;1024:168. [PMID: 15265781]

Cooper MS, Stewart PM: Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. N Engl J Med 2003;348:727. [PMID: 12594318]

Coursin DB, Wood KE: Corticosteroid supplementation for adrenal insufficiency. JAMA 2002;287:236. [PMID: 11779267]

Dorin RI, Qualls CR, Crapo LM: Diagnosis of adrenal insufficiency. Ann Intern Med 2003;139:194. [PMID 12899587]

Eledrisi MS, Verghese AC: Adrenal insufficiency in HIV infection: a review and recommendations. Am J Med Sci 2001;321:137. [PMID 11217816]

Eisenbarth GS, Gottlieb PA: Autoimmune polyendocrine syndromes. N Engl J Med 2005;350:2068. [PMID 15141045]

Espinosa G et al: Adrenal involvement in the antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic characteristics of 86 patients. Medicine (Baltimore) 2003;82:106. [PMID: 12640187]

Glowniak JV, Loriaux DL: A double-blind study of perioperative steroid requirements in secondary adrenal insufficiency. Surgery 1997;121:123. [PMID: 9037222]

Hamrahian AH, Oseni TS, Arafah BM: Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. N Engl J Med 2004;350:1629. [PMID: 15084695]

Howlett TA: An assessment of optimal hydrocortisone replacement therapy. Clin Endocrinol (Oxf) 1997;46:263. [PMID: 9156032]

Hunt P et al: Improvement in mood and fatigue after dehydroepiandrosterone replacement in Addison's disease in a randomized, double blind trial. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:4650. [PMID: 11134123]

Inder WJ, Hunt PJ: Glucocorticoid replacement in pituitary surgery: guidelines for perioperative assessment and management. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:2745. [PMID: 12050244]

Lehmann SG, Lalli E, Sassone-Corsi P: X-linked adrenal hypoplasia congenita is caused by abnormal nuclear localization of the DAX-1 protein. Proc Natl Acad Sci U S A 2002;99:8225. [PMID: 12034880]

Libe R et al: Effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation on hormonal, metabolic and behavioral status in patients with hypoadrenalism. J Endocrinol Invest 2004;27:736. [PMID: 15636426]

Marik PE, Zaloga GP: Adrenal insufficiency during septic shock. Crit Care Med 2003;31:141. [PMID 12545007]

Mayo J et al: Adrenal function in the human immunodeficiency virus-infected patient. Arch Intern Med 2002;162:1095. [PMID: 12020177]

Norbiato G et al: Glucocorticoids and the immune function in the human immunodeficiency virus infection: a study in hypercortisolemic and cortisol-resistant patients. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:3260. [PMID: 9329349]

Richter B, Neises G, Clar C: Glucocorticoid withdrawal schemes in chronic medical disorders. A systematic review. Endocrinol Metab Clin North Am 2002;31:751. [PMID: 12227130]

Robles DT et al: The genetics of autoimmune polyendocrine syndrome type II. Endocrinol Metab Clin North Am 2002;31:353. [PMID: 12092455]

Schatz DA, Winter WE: Autoimmune polyglandular syndrome II: clinical syndrome and treatment. Endocrinol Clin North Am 2002;31:339. [PMID: 12092454]

Subramanian S et al: Clinical adrenal insufficiency in patients receiving megestrol therapy. Arch Intern Med 1997;157:1008. [PMID: 9140272]

Suliman AM et al: The impact of different glucocorticoid replacement schedules on bone turnover and insulin sensitivity in patients with adrenal insufficiency. Clin Endocrinol (Oxf) 2003;59:380. [PMID: 12919163]

Suliman AM et al: The low-dose ACTH test does not provide a useful assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in secondary adrenal insufficiency. Clin Endocrinol (Oxf) 2002;56:533. [PMID: 11966747]

Ten S, New M, Maclaren N: Clinical review 130: Addison's disease 2001. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:2909. [PMID: 11443143]

Vermes I, Beishuizen A: The hypothalamic-pituitary-adrenal response to critical illness. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2001;15:495. [PMID: 11800520]

Widmer IE et al: Cortisol response in relation to the severity of stress and illness—the "CORESSI"-Study. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:4579. [PMID: 15886236]

Синдром Кушинга

Beuschlein F, Hammer GD: Ectopic pro-opiomelanocortin syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 2002;31:191. [PMID: 12055989]

Chee GH et al: Transsphenoidal pituitary surgery in Cushing's disease: can we predict outcome? Clin Endocrinol (Oxf) 2001;54:617. [PMID: 11380492]

Findling JW, Raff H (editors): Cushing's syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 2005;34:257.

Findling JW, Raff H: Screening and diagnosis of Cushing's syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 2005;34:385. [PMID:15850849]

Findling JW, Raff H, Aron DC: The low-dose dexamethasone suppression test: a reevaluation in patients with Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:1222. [PMID: 15001614]

Hammer GD et al: Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: initial outcome and long-term results. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:6348. [PMID: 15579802]

Iacobone M et al: Results and long-term follow-up after unilateral adrenalectomy for ACTH-independent hypercortisolism in a series of fifty patients. J Endocrinol Invest 2005;28:327. [PMID: 15966505]

Lacroix A et al: Cushing's syndrome variants secondary to aberrant hormone receptors. Trends Endocrinol Metab 2004;15:375. [PMID: 15380809]

Newell-Price J et al: Optimal response criteria for the human CRH test in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:1640. [PMID: 11932295]

Newell-Price J: Transsphenoidal surgery for Cushing's disease: defining cure and following outcome. Clin Endocrinol (Oxf) 2002;56:19. [PMID: 11849241]

Quddisi S, Browne P, Hirsch IB: Cushing's syndrome due to surreptitious glucocorticoid administration. JAMA 1998;158:294. [PMID: 9472211]

Savage MO et al: Cushing's disease in childhood: presentation, investigation, treatment and long-term outcome. Horm Res 2001;55(suppl 1):24. [PMID: 11408758]

Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA: Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:4041. [PMID: 11549623]

Trilck M et al: Salivary cortisol measurement—a reliable method for the diagnosis of Cushing's syndrome. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2005;113:225. [PMID: 15891959]

Van Aken MO et al: Quality of life in patients after long-term biochemical cure of Cushing's disease. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:3279. [PMID: 15741267]

Yaneva M et al: Midnight salivary cortisol for the initial diagnosis of Cushing's syndrome of various causes. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:3345. [PMID: 15240613]

Гирсутизм и вирилизация

Azziz R: The evaluation and management of hirsutism. Obstet Gynecol 2003;101:995. [PMID: 12738163]

Azziz R et al: Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:453. [PMID: 14764747]

Cabrera MS et al: Long term outcome in adult males with classic congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:3070. [PMID: 11443169]

Claman P et al: SOGC clinical practice guidelines. Hirsutism: evaluation and treatment. J Obstet Gynaecol Can 2002;24:62. [PMID: 12196888]

Kelestimur F: Hirsutism of adrenal origin in adolescents: consequences in adults. J Pediatr Endocrinol Metab 2001;14:1309. [PMID: 11964028]

Miller WL: Androgen biosynthesis from cholesterol to DHEA. Mol Cell Endocrinol 2002;198:7. [PMID: 12573809]

Moran C et al: 21-Hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia is a progressive disorder: a multicenter study. Am J Obstet Gynecol 2000;183:1468. [PMID: 11120512]

New MI: Inborn errors of adrenal steroidogenesis. Mol Cell Endocrinol 2003;211:75. [PMID: 14656479]

Speiser PW, White PC: Congenital adrenal hyperplasia. N Engl J Med 2003;349:776.

Wilson JD et al: Androgen physiology: unsolved problems at the millennium. Mol Cell Endocrinol 2002;198:1. [PMID: 12573808]

Инциденталомы и рак надпочечников

Aron DC (editor): Incidentalomas. Endocrinol Metab Clin North Am 2000;29:1.

Boushey RP, Dackiw AP: Adrenal cortical carcinoma. Curr Treat Options Oncol 2001;2:355. [PMID: 12057116]

Caoili EM et al: Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. Radiology 2002;222:629. [PMID: 11867777]

Grumbach MM et al: Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). Ann Intern Med 2003;138:424. [PMID: 12614096]

Hahner S, Fassnacht M: Mitotane for adrenocortical carcinoma treatment. Curr Opin Invest Drug 2005;6:386. [PMID: 15898346]

Icard P et al: Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group. World J Surg 2001;25:891. [PMID: 11572030]

Ogilvie JB, Duh QY: New approaches to the minimally invasive treatment of adrenal lesions. Cancer J 2005;11:64. [PMID: 15831226]

Sahdev A, Reznek RH: Imaging evaluation of the non-functioning indeterminate adrenal mass. Trend Endocrinol Metab 2004;15:271. [PMID: 15358280]

Stratakis CA: Genetics of adrenocortical tumors: gatekeepers, landscapers and conductors in symphony. Trend Endocrinol Metabol 2003;14:404. [PMID: 14580759]

Эндокринная гипертония 21

Берл Р. Дан (Burl R. Don), Джоан К. Ло (Joan C. Lo)

Сокращения

АКТГ	адренокортикотропный гормон	**КТ**	компьютерная томография
АПФ	ангиотензинпревращающий фермент	**МНП**	мозговой натрийуретический пептид
АРП	активность ренина плазмы	**МРА**	магнитно-резонансная ангиография
БРА	блокатор рецепторов ангиотензина	**МРТ**	магнитно-резонансная томография
ДГЭА	дегидроэпиандростерон	**ПНП**	предсердный натрийуретический пептид
ДГЭАС	дегидроэпиандростерон сульфат	**СКФ**	скорость клубочковой фильтрации
ДОК	дезоксикортикостерон	**СНП**	натрийуретический пептид С-типа
КРГС	киназа, регулируемая глюкокортикоидами сыворотки	**ЭФРС**	эндотелиальный фактор расслабления сосудов
КСГ	кортикостероидсвязывающий глобулин	**WNK**	без лизина (K)

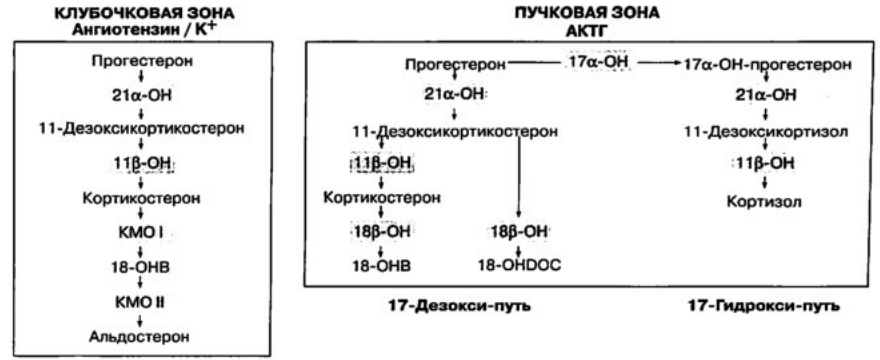
Артериальная гипертония сопутствует заболеваниям многих эндокринных желез, особенно надпочечников (феохромоцитома, первичный альдостеронизм) и гипофиза (АКТГ-продуцирующие опухоли). Хотя почки и не относят к классическим органам эндокринной системы, их роль в качестве продуцента и мишени гормонов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы позволяет считать эндокринной и гипертонию почечного генеза. Артериальная гипертония может быть одним из проявлений и других эндокринных заболеваний, включая акромегалию, тиреотоксикоз, гипотиреоз и гиперпаратиреоз, но в данной главе эти заболевания не рассматриваются.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВОГО ГЕНЕЗА

СИНТЕЗ, МЕТАБОЛИЗМ И ЭФФЕКТЫ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ ГОРМОНОВ

Схема биосинтеза минералокортикоидных гормонов приведена на рис. 21.1. Основными минералокортикоидами, секретируемыми корой надпочечников, являются альдостерон и 11-дезоксикортикостерон (ДОК). Кортизол также обладает минералокортикоидной активностью, но ее проявлению в почках препятствует местная деградация этого гормона (см. ниже). Альдостерон вырабатывается только в клубочковой зоне коры надпочечников. Основным регулятором его продукции и секреции является ренин-ангиотензиновая система, однако на его секрецию влияют также уровни Na^+ и K^+ в сыворотке, АКТГ и дофамин. В норме предшественники альдостерона в клубочковой зоне практически не попадают в кровь. Исключением является только 18-гидроксикортикостерон. АКТГ контролирует биосинтез стероидов в пучковой зоне коры надпочечников по двум основным направлениям. Главным продуктом 17-гидрокси-пути является кортизол, а 17-дезокси-пути — ДОК. В значительных количествах образуются также кортикостерон и 18-гидроксикортикостерон, но у человека эти соединения обладают относительно слабой минералокортикоидной активностью.

В отличие от стероидов, вырабатываемых в пучковой зоне, альдостерон слабо взаимодействует с кортикостероидсвязывающим глобулином (КСГ) сыворотки и преимущественно связан с альбумином. На долю его свободной фракции приходится 30–50% его общей концентрации в плазме, тогда как свободные фракции стероидных продуктов пучковой зоны составляют всего 5–10% их общей



17α-OH — P450c17 (17α-гидроксилаза)
21α-OH — P450c21 (21α-гидроксилаза)
11β-OH — P450c11 (11β-гидроксилаза)
18β-OH — P450c11 (18β-гидроксилаза)
18OHB — 18-Гидроксикортикостерон
18OHДОК — 18-гидрокси-11-дезоксикортикостерон

КМО I — метилоксидаза кортикостерона I (18β-гидроксилаза)
КМО II — метилоксидаза кортикостерона II (18β-гидрогеназа)
(КМО I и КМО II называют также альдостерон-синтазой)

Рис. 21.1. Пути биосинтеза минералокортикоидов. (См. также рис. 10.4, 10.5 и 15.14. Названия генов ферментов стероидогенеза приведены в табл. 10.1)

концентрации. Поэтому альдостерон быстрее исчезает из плазмы (период полужизни ~ 15–20 минут). В печени он быстро превращается в неактивный тетрагидроальдостерон. В почках 5–10% секретируемого альдостерона превращаются в альдостерон-18-глюкуронид. В моче присутствуют и небольшие количества свободного альдостерона. Скорость секреции альдостерона при суточном потреблении 100–150 ммоль натрия колеблется от 50 до 250 мкг в сутки.

Примерно с той же скоростью секретируется и ДОК. Однако, как и кортизол, он почти полностью связывается с КСГ; на долю его свободной формы приходится менее 5% общей концентрации. В печени ДОК превращается в тетрагидродезоксикортикостерон, конъюгируется с глюкуроновой кислотой и выводится с мочой. Свободный ДОК в моче практически отсутствует.

Минералокортикоидная активность отражает сродство свободного гормона к минералокортикоидным рецепторам. Альдостерон и ДОК обладают примерно равным и высоким сродством к этим рецепторам; близки и общие концентрации этих гормонов в сыворотке. Однако главным минералокортикоидом является именно альдостерон, поскольку гораздо большая его доля находится в свободном состоянии. Кортизол взаимодействует с минералокортикоидными рецепторами почти с тем же сродством, что и альдостерон, а его уровень в плазме примерно в 100 раз выше уровня альдостерона. Поэтому во многих тканях (гипофизе, сердце) минералокортикоидные рецепторы связывают именно кортизол. Однако в типичных тканях-мишенях минералокортикоидов (почки, толстая кишка, слюнные железы) минералокортикоидная активность кортизола невелика, поскольку здесь он под действием 11β-гидроксистероиддегидрогеназы превращается в кортизон, не взаимодействующий с минералокортикоидными рецепторами. При недостаточности или ингибировании 11β-гидроксистероиддегидрогеназы (см. ниже) кортизол связывается с этими рецепторами и может участвовать в патогенезе минералокортикоидной артериальной гипертонии.

Альдостерон и другие минералокортикоиды влияют на транспорт ионов в эпителиальных клетках, действуя на уровне Na^+-K^+-АТФазы. Основной их эффект заключается в поддержании нормальных концентраций Na^+ и K^+, а также объема внеклеточной жидкости. Проникая через клеточную мембрану, они взаимодействуют с минералокортикоидными рецепторами цитозоля (см. гл. 2). Активный

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

стероид-рецепторный комплекс перемещается в ядро клетки, где модулирует транскрипцию ряда генов, приводя к изменению синтеза определенных РНК и соответствующих белков. К белкам, синтез которых усиливается под влиянием альдостерона, относятся факторы, регулирующие активность натриевых каналов на люминальной поверхности почечных канальцев (что облегчает проникновение в них Na^+), и компоненты Na^+-K^+-АТФазного насоса. Активность натриевых каналов изменяется уже в течение 1 часа после введения альдостерона. Общее количество таких каналов не увеличивается; альдостерон, по-видимому, открывает ранее синтезированные каналы в собирательных трубочках почек и (отчасти) в дистальных извитых канальцах. Недавно было установлено, что основным медиатором ранней реакции на альдостерон является киназа, регулируемая глюкокортикоидами сыворотки (КРГС, SGK), которая увеличивает активность натриевых каналов. Более поздние эффекты альдостерона (проявляющиеся через 6–12 часов после его введения) включают активацию Na^+-K^+-АТФазы, изменение морфологии клеток и энергетический обмен в них. Некоторые (или даже все) эти эффекты могут быть следствием первоначального повышения внутриклеточной концентрации Na^+. В результате увеличивается разность потенциалов по обе стороны мембраны клеток почечных канальцев. Повышение отрицательного заряда люминальной поверхности усиливает секрецию K^+ главными клетками и H^+ вставочными клетками канальцев (рис. 21.2). Работа натриевой помпы обусловливает выход Na^+ во внеклеточную жидкость, обеспечивая поддержание ее нормального состава и объема. Все эти изменения происходят и в других секреторных системах (слюнных, потовых и кишечных железах).

ПАТОГЕНЕЗ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Повышение артериального давления под влиянием минералокортикоидных гормонов обусловлено рядом причин (рис. 21.3). Первопричиной является увеличение объема плазмы и внеклеточной жидкости. Наблюдения над здоровыми людьми, которым вводили большие дозы минералокортикоидов, а также над больными с альдостеронсекретирующими аденомами надпочечников после отмены спиронолактона, показали, что вначале происходит задержка Na^+ и воды, сопровождающаяся увеличением веса тела, объема внеклеточной жидкости и минутного объема сердца. Когда объем внеклеточной жидкости возрастает на 1–2 л, возникает феномен «ускользания» из-под влияния минералокортикоидов, и устанавливается новое равновесное состояние. Однако повышенная экскреция K^+ почками сохраняется, и артериальное давление продолжает расти. Для хронического избытка минералокортикоидов характерны повышение общего периферического сопротивления сосудов и нормализация ударного и минутного объемов сердца. Повышение общего периферического сопротивления отчасти связано с увеличением чувствительности сосудов к катехоламинам, так как уровень

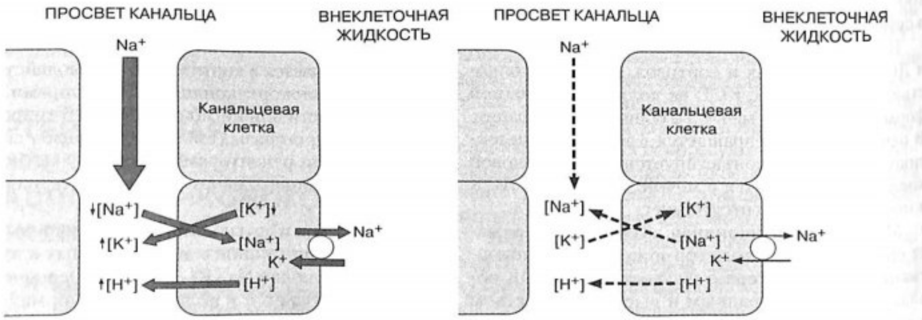


Рис. 21.2. Эффекты минералокортикоидов в почках. Слева: секреция K^+ и H^+ и перемещение Na^+ во внеклеточную жидкость зависят от скорости поступления Na^+ в канальцы и действия минералокортикоидов. Справа: в условиях сниженного содержания Na^+ в просвете канальцев (например, при ограниченном его потреблении) эффект тех же количеств минералокортикоидов отсутствует



Рис. 21.3. Механизмы развития минералокортикоидной гипертонии. Вначале гипертония связана с задержкой натрия и воды, увеличением объема внеклеточной жидкости и плазмы и повышением минутного объема сердца. Затем происходит сужение сосудов с ростом общего периферического сопротивления. (ВнеКЖ — объем внеклеточной жидкости). Подробности в тексте

адреналина и норадреналина в плазме практически не возрастает. Кроме того, альдостерон может непосредственно действовать на центральные механизмы регуляции артериального давления. У крыс инфузия альдостерона в желудочки мозга повышает артериальное давление, причем этот эффект не снимается и не предотвращается введением в желудочки конкурентного антагониста альдостерона.

Основные эффекты избытка минералокортикоидов (первичный альдостеронизм) включают повышение артериального давления, гипокалиемию и подавление активности ренин-ангиотензиновой системы (см. ниже). Сходные изменения развиваются при повышенной секреции других минералокортикоидов (например, ДОК), при нарушении инактивации кортизола (например, при синдроме кажущегося избытка минералокортикоидов) или при конститутивной активации натриевых каналов (синдром Лиддла). В этих случаях признаки первичного альдостеронизма регистрируются на фоне сниженного уровня альдостерона.

АЛЬДОСТЕРОН И СЕРДЦЕ

В последнее десятилетие возрос интерес к прямому действию альдостерона на сердце и эндотелий сосудов (независимому от влияния артериальной гипертонии). У животных избыток альдостерона вызывает фиброз миокарда; у больных первичным альдостеронизмом обнаруживаются эхокардиографические сдвиги, указывающие на изменение структуры ткани миокарда. Дисфункция эндотелия при гиперальдостеронизме также не зависит от сопутствующего повышения артериального давления. Многие исследования свидетельствует о важной роли альдостерона в патогенезе сердечной недостаточности; антагонисты минералокортикоидов прямо улучшают прогноз тяжелой сердечной недостаточности (например, после инфаркта миокарда).

ПЕРВИЧНЫЙ АЛЬДОСТЕРОНИЗМ

Раньше почти в 75% случаев первичного альдостеронизма находили доброкачественную альдостеронпродуцирующую аденому надпочечников (впервые описанную Конном). В настоящее же время такие аденомы обнаруживаются при первичном альдостеронизме гораздо реже, поскольку появилась возможность диагностировать более легкие («идиопатические») случаи заболевания,

не связанные с аденомой. При идиопатическом гиперальдостеронизме надпочечники либо не изменены, либо (чаще) обнаруживается их двусторонняя (а иногда и односторонняя) микро- или макроузелковая гиперплазия.

Задержка Na^+ в почках приводит к увеличению объема внеклеточной жидкости и общего содержания Na^+ в организме. Хотя, с количественной точки зрения, основное значение имеют почечные эффекты альдостерона, в процесс вовлекаются и другие ткани-мишени минералокортикоидов. Так, экскреция Na^+ с калом может падать почти до нуля, что сопровождается значительным изменением разности потенциалов в клетках прямой кишки. Аналогичные электролитные сдвиги происходят и в слюне. Увеличение объема внеклеточной жидкости и плазмы активирует рецепторы растяжения в юкстагломерулярном аппарате (см. ниже) и изменяет поток Na^+ на уровне плотного пятна нефрона, что приводит к торможению секреции ренина и снижению активности ренина плазмы (АРП). Хотя само по себе подавление ренин-ангиотензиновой системы недостаточно для диагноза первичного альдостеронизма, оно является одним из наиболее ярких его признаков.

Помимо задержи Na^+, развивается и потеря K^+ со снижением его общих запасов в организме и концентрации в плазме. Выход K^+ из клеток сопровождается поступлением в них H^+. Наряду с альдостеронзависимым увеличением секреции H^+ в почках, это приводит к метаболическому алкалозу. При умеренной потере K^+ нарушается толерантность к глюкозе и развивается резистентность к вазопрессину (нарушение способности концентрировать мочу). Резкий дефицит K^+ нарушает и функцию барорецепторов, что иногда приводит к постуральной гипотензии.

Первичный альдостеронизм — заболевание клубочковой зоны надпочечников. В крови или моче больных возрастает содержание и других стероидов, вырабатываемых в этой зоне, — ДОК, кортикостерона и 18-гидроксикортикостерона (см. рис. 21.1). В клетках клубочковой зоны из-за отсутствия CYP17 (17α-гидроксилазы) кортизол не синтезируется. Поэтому уровень кортизола в плазме и моче остается нормальным.

Клинические проявления

Жалобы больных, как правило, неспецифичны (утомляемость, слабость, апатия) и обусловлены дефицитом калия. Могут иметь место усиление жажды, полиурия (особенно по ночам), парестезии и головная боль.

Среднее артериальное давление в группе из 136 больных с первичным альдостеронизмом составляло 205/123 мм рт. ст. и практически не различалось у больных с аденомой и гиперплазией коры надпочечников. Злокачественная артериальная гипертония встречается крайне редко. Ретинопатия выражена слабо, и кровоизлияния в глаза или мозг обнаруживаются только в отдельных случаях. Из-за нарушения функции барорецепторов при тяжелом дефиците K^+ постуральная гипотензия не сопровождается рефлекторной тахикардией. Алкалоз, сопутствующий тяжелому дефициту K^+, проявляется положительными симптомами Труссо или Хвостека. Размеры сердца обычно несколько увеличены, а при эхокардиографическом исследовании находят признаки умеренной гипертрофии левого желудочка. Отеки наблюдаются редко.

Диагностика

А. Гипокалиемия

Гипокалиемия у больных с артериальной гипертонией часто является первым указанием на возможность первичного альдостеронизма. Во время исследования необходимо исключить диету с высоким содержанием K^+. Не менее чем за 3 недели отменяют любую диуретическую терапию, так как именно она чаще всего обусловливает гипокалиемию у больных с повышенным артериальным давлением.

В некоторых исследованиях почти у 20% больных с первичным альдостеронизмом обнаруживался нормальный уровень K^+ в сыворотке. Его концентрация в большой степени зависит от потребления NaCl (см. рис. 21.2). При диете с низким содержанием Na^+ его поступление в дистальные отделы нефрона (чувствительные к альдостерону) уменьшается, что снижает экскрецию K^+ и повышает его уровень в плазме. И наоборот, повышенное поступление Na^+ в дистальные отделы нефрона (при диете с высоким содержанием Na^+) увеличивает потерю K^+, особенно в случаях автономной, нерегулируемой секреции альдостерона. Эти примеры иллюстрируют необходимость контроля за потреблением Na^+ при исследовании больных с подозрением на первичный альдостеронизм. При нормальной функции почек и автономной продукции альдостерона солевая нагрузка обычно позволяет убедиться в наличии гипокалиемии.

Б. Потребление соли

В США, Японии и многих европейских странах среднее потребление Na^+ на душу населения в сутки превышает 120 ммоль, что достаточно для выявления гипокалиемии. Нормальная концентрация K^+ в сыворотке на фоне высокого потребления Na^+ практически исключает диагноз первичного альдостеронизма. Больных, потребляющих мало Na^+, за 4 дня до исследования переводят на неограниченную диету с добавлением 1 г NaCl при каждом приеме пищи. Пробы крови для определения электролитов берут на следующее утро до завтрака. Такой режим создает оптимальные условия и для определения уровней ренина и альдостерона в плазме.

В. Оценка состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

О состоянии ренин-ангиотензин-альдостероновой системы можно судить по результатам случайного определения АРП. Если у больного, не принимавшего диуретики, по меньшей мере, в течение 3 недель до исследования, АРП нормальна или повышена, то присутствие альдостеронпродуцирующей аденомы маловероятно. Однако у некоторых больных с идиопатическим гиперальдостеронизмом АРП может находиться на нижней границе нормы. С другой стороны, само по себе снижение АРП недостаточно для установления диагноза первичного альдостеронизма, так как этот показатель снижен в значительном числе случаев гипертонической болезни.

При обнаружении гипокалиемии и сниженной АРП следует определять содержание альдостерона в плазме и моче, соблюдая при этом описанные выше условия потребления NaCl. Это крайне важно, поскольку на фоне малого потребления соли концентрация альдостерона в плазме и скорость его продукции увеличиваются и в норме. Первичный альдостеронизм диагностируют только в случае снижения АРП и повышения продукции альдостерона, которая не подавляется высоким потреблением соли.

Продукцию альдостерона лучше всего оценивать по его суточной экскреции с мочой. В большинстве лабораторий определяют экскрецию 18-глюкуронида альдостерона. В норме его содержание в суточной моче колеблется от 5 до 20 мкг (14–56 нмоль). По данным одного крупного исследования, средняя суточная экскреция этого вещества у больных с альдостеронпродуцирующей аденомой и идиопатическим гиперальдостеронизмом составляла соответственно 45,2 ± 4 мкг (125 ± 9 нмоль) и 27,1 ± 2 мкг (75 ± 5 нмоль). Результаты определения альдостерона в суточной моче лучше отражают его продукцию, чем однократные определения его уровня в плазме, хотя не всегда позволяют отличить альдостеронпродуцирующую аденому от идиопатического гиперальдостеронизма.

В идеальном случае пробы крови для определения содержания альдостерона в плазме должны быть получены примерно в 8 часов утра после пребывания больного в лежачем положении не менее 4 часов и при той же диете, которая требуется для определения гормона в суточной моче. Результаты таких исследований позволяют не только подтвердить наличие первичного альдостеронизма, но и помогают установить его причину. Концентрация альдостерона в плазме выше 25 нг% (695 пмоль/л) обычно свидетельствует о присутствии альдостеронпродуцирующей аденомы (рис. 21.4).

Некоторые авторы рекомендуют использовать в качестве диагностического показателя отношение уровня альдостерона в плазме (в нг%) к АРП (в нг/мл в час). При первичном альдостеронизме данное отношение обычно превышает 30. Однако поскольку при низкой АРП (например, 0,1 нг/мл в час) это отношение может быть повышенным, даже у больных с нормальным уровнем альдостерона (например, 3 нг%), этот показатель нельзя считать надежным.

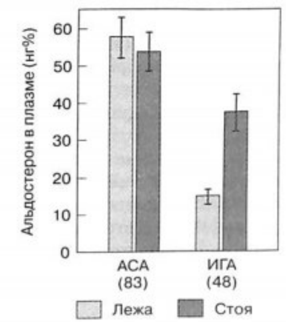


Рис. 21.4. Реакция альдостерона плазмы на перемену положения тела (вставание) при первичном альдостеронизме (АСА — альдостеронпродуцирующая аденома; ИГА — идиопатический гиперальдостеронизм)

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

Определение концентрации альдостерона в плазме через 2–4 часа после вставания с постели (что в норме активирует секрецию ренина и приводит к повышению уровня альдостерона) используют и для выяснения причины первичного альдостеронизма, хотя в амбулаторных условиях такая процедура не всегда возможна. У 90% больных с аденомой концентрация альдостерона в плазме не меняется или даже снижается, тогда как при идиопатическом гиперальдостеронизме она почти всегда возрастает (см. рис. 21.4). Это различие обусловлено: 1) резким угнетением секреции ренина избытком альдостерона при аденоме надпочечников; 2) ослаблением влияния АКТГ, к которому аденома все еще сохраняет чувствительность (в норме уровень АКТГ между 8 и 12 часами утра снижается); 3) ослабленной реакцией аденомы на ангиотензин II. У больных же с идиопатическим гиперальдостеронизмом чувствительность надпочечников к небольшому повышению уровня ренина (и, вероятно, ангиотензина II), характерному для вертикального положения тела, возрастает, что и приводит к повышению концентрации альдостерона. Одновременно следует определять содержание кортизола в сыворотке. Повышение его уровня свидетельствует о выбросе АКТГ, и проба в таких условиях теряет информативность.

Уточнению диагноза помогает определение и других надпочечниковых стероидов. При аденоме уровни ДОК, кортикостерона и, особенно, 18-гидроксикортикостерона в плазме обычно возрастают, тогда как при идиопатическом гиперальдостеронизме они практически всегда остаются нормальными. Повышенная экскреция с мочой 18-гидроксикортизола и 18-оксокортизола (характерная для подавляемой дексаметазоном формы первичного альдостеронизма, см. ниже) имеет место и у некоторых больных с альдостеронпродуцирующей аденомой.

Описанные подходы могут подтвердить диагноз первичного альдостеронизма и помогают отличить аденому надпочечников от идиопатического гиперальдостеронизма. В сомнительных случаях проводят пробу с инфузией изотонического солевого раствора. Окончательное заключение о причине первичного альдостеронизма требует визуализации надпочечников (см. ниже).

Г. Проба с инфузией изотонического раствора NaCl

Нагрузка изотоническим солевым раствором позволяет обнаружить нечувствительность секреции альдостерона к увеличению объема плазмы и, тем самым, доказать автономность секреции этого гормона. В течение 2–4 часов внутривенно вводят 2 л изотонического раствора NaCl. Пробы крови для определения концентрации альдостерона и кортизола берут до и после окончания инфузии. При гипертонической болезни увеличение внеклеточного объема быстро снижает уровень альдостерона, но при аденоме или гиперплазии надпочечников его уровень не снижается. Больше того, эта проба позволяет отличить первичный альдостеронизм даже от гипорениновой гипертонической болезни. При альдостеронпродуцирующей аденоме отношение альдостерона к кортизолу в плазме после введения солевого раствора, как правило, превышает 3,0, отражая слабый эффект увеличения объема плазмы в условиях резкого подавления активности ренин-ангиотензиновой системы.

Редкие формы первичного альдостеронизма

А. Альдостеронизм, поддающийся глюкокортикоидной терапии

Альдостеронизм, поддающийся терапии дексаметазоном, — это редкая форма наследственной артериальной гипертонии. В последние годы, благодаря выяснению молекулярной основы данного заболевания, его стали диагностировать чаще. Заболевание наследуется как аутосомно-доминантный признак. В его основе лежит неравный кроссинговер, в результате которого регуляторная область гена 11β-гидроксилазы присоединяется к кодирующей последовательности гена альдостеронсинтазы. Образование химерного гена приводит к АКТГ-зависимой экспрессии альдостеронсинтазы в пучковой зоне коры надпочечников и синтезу в ней альдостерона, 18-гидроксикортизола и 18-оксокортизола (фенотипических маркеров этого заболевания). У больных регистрируются артериальная гипертония и биохимические признаки избытка минералокортикоидов (например, снижение АРП и повышение уровня альдостерона), которые можно устранить введением глюкокортикоидов. У многих больных, однако, реакция на дексаметазон со временем ослабевает, что требует дополнительной гипотензивной терапии. Альдостеронизм, поддающийся глюкокортикоидной терапии, следует подозревать у любого больного, среди членов семьи которого имеется хотя бы еще один больной с первичным альдостеронизмом. Диагноз легко установить по повышенной концентрации стероидов-маркеров (18-оксокортизола или 18-гидроксикортизола) или с помощью анализа ДНК из лейкоцитов периферической крови.

Б. Альдостеронпродуцирующий рак коры надпочечников

На долю злокачественных опухолей коры надпочечников, продуцирующих только альдостерон (без кортизола) приходится не более 3% случаев первичного альдостеронизма. Биохимические и гормональные изменения при таких опухолях практически не отличаются от характерных для альдостеронпродуцирующих аденом, хотя обычно выражены в большей степени. На поздних стадиях болезни может иметь место и гиперкортизолемия, и гиперандрогения или гиперэстрогения.

Лечение альдостеронпродуцирующих аденом

А. Локализации аденомы

После установления биохимического диагноза следует выяснить локализацию аденомы, чтобы выбрать хирургический подход к ее удалению. Для этого предложены многие методы, включая венографию и сцинтиграфию надпочечников, катетеризацию надпочечниковых вен с определением уровня альдостерона, а также КТ и МРТ. Диагностическая информация, получаемая с помощью КТ или МРТ, достаточно точна, и исследование начинают именно с попыток визуализации аденомы. При венографии надпочечников возможны экстравазация контраста, кровоизлияния и инфаркт желез, что заставило отказаться от этого метода. Сцинтиграфия с ^{131}I-йодхолестерином позволяет определить локализацию аденомы примерно в 80% случаев, но занимает много времени и при опухолях диаметром менее 1 см дает гораздо менее надежные результаты. При использовании меченного ^{131}I 6β-йодметил-19-норхолестерина интервал между введением метки и сцинтиграфией сокращается до 3–7 дней.

На альдостеронпродуцирующую аденому указывает молодой возраст больного, более выраженные артериальная гипертония и гипокалиемия и более высокий уровень альдостерона. В таких случаях при обнаружении узла в одном из надпочечников проводят лапароскопическую одностороннюю адреналэктомию. У больных с менее тяжелыми биохимическими сдвигами может иметь место идиопатический гиперальдостеронизм с одновременной инциденталомой надпочечника. В этих случаях, а также при недостаточно определенных результатах КТ (например, узел менее 1 см или двусторонние изменения надпочечников) отбор проб крови из надпочечниковых вен позволяет с большей точностью отличить альдостеронпродуцирующую аденому от идиопатического альдостеронизма.

Если другие способы выяснения локализации опухоли не дают результата, а биохимические исследования подтверждают диагноз аденомы, проводят катетеризацию надпочечниковых вен с определением и сравнением уровня альдостерона в крови, оттекающей от обеих желез. Успех этой процедуры во многом зависит от опыта рентгенолога. Одновременно в получаемых пробах крови необходимо определять кортизол, чтобы убедиться в правильном положении катетера и степени разведения пробы венозной кровью не из надпочечников. Для устранения влияния эндогенного АКТГ за 30 минут до исследования рекомендуется начинать инфузию тетракозактида (синтетического аналога АКТГ) со скоростью 50 мкг/час. Если концентрация кортизола в крови катетеризируемой вены превышает его концентрацию в крови из нижней полой вены более чем в 5 раз, катетеризацию можно считать успешной. При сравнении концентрации альдостерона в крови из двух надпочечниковых вен результаты следует соотносить с уровнем кортизола в пробах. Если концентрации альдостерона в крови разных надпочечниковых вен (с соответствующей поправкой) различаются больше, чем в 4 раза, то диагноз односторонней альдостеронпродуцирующей аденомы можно считать доказанным.

Б. Возможные способы лечения

Выбор метода лечения во многом зависит от точности диагноза. В случаях альдостеронпродуцирующих аденом и отсутствии противопоказаний к хирургической операции рекомендуется односторонняя адреналэктомия. Степень снижения артериального давления и коррекции гипокалиемии под влиянием предшествующей терапии спиронолактоном позволяют предвидеть успех хирургического лечения. Более чем у 70% больных удаление аденомы приводит к полной нормализации артериального давления, а у остальных оно значительно снижается.

У больных с идиопатическим гиперальдостеронизмом субтотальная адреналктомия устраняет гипокалиемию, но артериальное давление часто остается повышенным. Поэтому в таких случаях вместо

операции обычно используют гипотензивные средства (включая спиронолактон). Субтотальная или тотальная адреналэктомия помогает и некоторым больным с первичным альдостеронизмом, у которых не удается обнаружить аденому. Такие больные, как правило, реагируют на стимуляционные и супрессивные пробы так же, как и больные с альдостеронпродуцирующей аденомой. При гистологическом исследовании удаленной ткани надпочечников обычно находят микро- или макроузелковую гиперплазию. Автономную секрецию альдостерона в этих случаях объяснить трудно; это сравнимо с узелковой гиперплазией надпочечников, сопровождающейся автономной продукцией кортизола и синдромом Кушинга.

В. Предоперационная подготовка

В идеальном случае предоперационная подготовка больных антагонистами минералокортикоидов (спиронолактоном или эплереноном) приводит к полной нормализации артериального давления и уровня K^+ в сыворотке. Соединения этой группы блокируют минералокортикоидные рецепторы и, тем самым, препятствуют реализации эффектов альдостерона. Кроме того, применение таких средств в течение 1–2 месяцев «растормаживает» ренин-ангиотензиновую систему и, следовательно, секрецию альдостерона контрлатеральным надпочечником, что препятствует развитию гипоальдостеронизма и гиперкалиемии после операции. Спиронолактон и эплеренон обычно хорошо переносятся больными. Эплеренон является селективным блокатором минералокортикоидных рецепторов. В отличие от спиронолактона, он не взаимодействует с рецепторами андрогенов, и поэтому, лишен таких побочных эффектов, как ослабление либидо, импотенция и гинекомастия. Однако этот препарат дорог, и для предоперационной подготовки обычно все же используют именно спиронолактон. Его назначают в начальной дозе 200–300 мг/сутки, и после нормализации артериального давления и уровня K^+ в сыворотке дозы постепенно уменьшают, доводя их к моменту операцию примерно до 100 мг/сутки. При возникновении побочных эффектов можно использовать эплеренон. Еще одна возможность заключается в применение калийсберегающего диуретика амилорида. Иногда для оптимального снижения артериального давления приходится назначать и другие гипотензивные средства, например антагонисты кальция.

Г. Хирургическая операция и послеоперационное медикаментозное лечение

Когда диагноз и локализация аденомы установлены, показано ее хирургическое удаление. Практически во всех случаях операцию можно проводить лапароскопически.

Одностороннюю аденому находят более чем у 70% больных с первичным альдостеронизмом. Двусторонние опухоли встречаются редко. Аденому легко отличить по характерному золотисто-желтому цвету. Часто обнаруживаются мелкие добавочные аденомы, что можно спутать с микро- или макроузелковой гиперплазией надпочечников. Ткань вокруг аденомы обычно диффузно гиперплазирована. Гиперплазия нередко отмечается и в контрлатеральной железе, но это, как правило, не сказывается на результатах удаления односторонней аденомы.

Если предоперационные исследования указывают на одностороннее поражение надпочечника, и во время операции опухоль находят именно в этой железе, то осматривать и пальпировать второй надпочечник не нужно. При противопоказаниях к операции или отказе больного от нее следует продолжать лечение спиронолактоном. Полный эффект препарата в отношении артериального давления при приеме его в начальных дозах 200–400 мг/сутки проявляется лишь через 4–6 недель. На фоне длительного лечения продукция альдостерона не возрастает, несмотря на нормализацию уровня K^+ в сыворотке и активацию ренин-ангиотензиновой системы. Кроме того, спиронолактон прямо ингибирует синтез альдостерона в клетках аденомы. Для поддержания артериального давления на нормальном уровне при хроническом лечении спиронолактоном обычно достаточно принимать его в дозах 75–100 мг/сутки.

После удаления односторонней аденомы временно может иметь место относительная минералокортикоидная недостаточность с отрицательным балансом Na^+, задержкой K^+ и легким ацидозом. Полное восстановление функции клубочковой зоны контрлатерального надпочечника после операции происходит обычно через 4–6 месяцев (а иногда и позднее). Функция угнетенной ренин-ангиотензиновой системы восстанавливается точно так же, как функция гипофиза после удаления кортизолпродуцирующей аденомы при синдроме Кушинга. В этот период обычно требуется только достаточное потребление Na^+. Примерно у 1% больных ренин-

ангиотензиновая система после операции остается угнетенной, и в таких случаях приходится пожизненно принимать минералокортикоиды (флудрокортизон). Это особенно характерно для больных с предсуществующим нарушением секреции ренина из-за патологии почек.

СИНДРОМЫ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ИЗБЫТОЧНОЙ СЕКРЕЦИЕЙ ДОК

ДОК — второй после альдостерона природный минералокортикоидный гормон, и поэтому у больных с артериальной гипертонией и гипокалиемией на фоне сниженной секреции ренина и альдостерона следует подозревать его избыточную продукцию.

Недостаточность 17α-гидроксилазы

Синдром недостаточности 17α-гидроксилазы обычно проявляется в период полового развития артериальной гипертонией, гипокалиемией и первичной аменореей у девушек или псевдогермафродитизмом у юношей (см. гл. 15). В отличие от недостаточности 21- и 11β-гидроксилаз, в этих случаях вирилизация или задержка роста отсутствуют. Больные часто отличаются евнухоидным строением тела. Заболевание характеризуется практически полным отсутствием 17α-гидроксипрогестерона, прегнантриола и 17-кетостероидов.

При недостаточности 17α-гидроксилазной системы (цитохрома P450c17α), играющей ключевую роль в механизме биосинтеза стероидов, нарушается образование андрогенов и эстрогенов (см. рис. 10.4). В этом случае нарушение синтеза надпочечниковых стероидов всегда сопровождается дисфункцией половых желез. В основе заболевания лежит дефект гена (на хромосоме 10), кодирующего данный фермент. Снижение синтеза кортизола приводит к повышению продукции АКТГ. Это усиливает выработку всех стероидов, лишенных 17-OH-группы: прогестерона, ДОК, кортикостерона, 18-гидроксидезоксикортикостерона, 18-гидроксикортикостерона и альдостерона. Однако затем увеличение объема внеклеточной жидкости и циркулирующей крови, артериальная гипертония и резкое угнетение ренин-ангиотензиновой системы приводят в большинстве случаев к снижению уровня альдостерона, и основными стероидами, секретируемыми в избыточном количестве, остаются ДОК, кортикостерон, 18-гидроксикортикостерон и 18-гидроксидезоксикортикостерон.

Недостаточность 11β-гидроксилазы

Врожденная гиперплазия надпочечников, обусловленная недостаточностью 11β-гидроксилазы, обычно диагностируется у новорожденных, проявляясь вирилизацией, повышенным артериальным давлением и гипокалиемией. Уровни андрогенов, 11-дезоксикортизола и 17α-гидроксипрогестерона в плазме и 17-кетостероидов и 17-гидроксикортикостероидов в моче повышены (см. гл. 15 и рис. 15.14).

Ген (расположенный на хромосоме 8) обычно повреждается лишь частично, и поэтому, некоторое количество кортизола все же образуется, но стимуляция АКТГ не приводит к повышению секреции этого стероида. Уровень кортизола в крови и скорость его продукции, как правило, остаются в пределах нормы. Частичная недостаточность 11β-гидроксилазы сопровождается повышением продукции и концентрации в плазме ДОК, 11-дезоксикортизола (см. рис. 11.1) и андрогенов. Избыток ДОК обусловливает артериальную гипертонию теми же механизмами, что и избыток альдостерона.

Концентрация альдостерона в крови и скорость его секреции находятся на нижней границе нормы или снижены. Вначале считалось, что частичная недостаточность 11β-гидроксилазы сопровождается блокадой синтеза альдостерона в клубочковой зоне надпочечников. Действительно, нормализация продукции ДОК и артериального давления (путем подавления секреции АКТГ) не приводила к повышению секреции альдостерона и могла провоцировать потерю соли. Однако в настоящее время полагают, что к снижению секреции альдостерона приводит не нарушение его синтеза в клубочковой зоне, а угнетение продукции ренина под влиянием избытка ДОК. Хроническое ограничение соли и подавление секреции АКТГ нормализуют продукцию ренина и альдостерона, что свидетельствует об отсутствии дефекта в самой клубочковой зоне надпочечников.

Лечение недостаточности 17α- и 11β-гидроксилаз

Лечение обоих этих заболеваний сходно с таковым при всех «несольтеряющих» формах врожденной гиперплазии надпочечников. Физиологические дозы глюкокортикоидов (гидрокортизона или дексаметазона) нормализуют артериальное давление, устраняют потерю K^+ и снижают продукции ДОК и кортикостерона при недостаточности

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

17α-гидроксилазы и ДОК и 11-дезоксикортизола при недостаточности 11β-гидроксилазы. При синдроме недостаточности 17α-гидроксилазы нормализация уровня ДОК восстанавливает АРП и концентрацию альдостерона. Пока активность ренин-ангиотензиновой системы остается угнетенной, усиление натрийуреза и диуреза может стать причиной гиповолемического криза. Нормализация продукции ренина и альдостерона может занимать несколько лет. Повышенная чувствительность тканей к глюкокортикоидам требует тщательного подбора доз этих гормонов. Взрослым больным с недостаточностью 17α-гидроксилазы может потребоваться дополнительная циклическая терапия эстрогенами и прогестагенами (см. гл. 15).

Андроген- и эстрогенпродуцирующие опухоли надпочечников

Большинство С-19 стероидов, синтезируемых в сетчатой зоне зрелой коры надпочечников (особенно ДГЭА, ДГЭА-сульфат и андростендион), обладает слабой андрогенной активностью. Избыточная продукция половых стероидов надпочечниками — будь-то вследствие ферментативных дефектов в самой сетчатой зоне или из-за действия внешних регуляторов (АКТГ и гипотетического андрогенстимулирующего пептида гипоталамо-гипофизарного происхождения) — приводит у женщин к гирсутизму и вирилизации, а у мужчин — к феминизации.

Хотя клетки сетчатой зоны практически не синтезируют глюко- или минералокортикоиды, в условиях хронической стимуляции АКТГ (из-за индукции специфических ферментов) они начинают вырабатывать кортизол и, возможно, другие стероиды, характерные для пучковой зоны.

При злокачественных опухолях сетчатой зоны, продуцирующих андрогены и/или эстрогены, могут иметь место клинические признаки избытка минералокортикоидов (артериальная гипертония, гипокалиемия и снижение АРП). Уровень альдостерона, как правило, не возрастает, а часто даже снижается. У некоторых больных этой группы, судя по профилю стероидов в плазме и моче, нарушена активность 11β-гидроксилазы. Избыток андрогенов (при введении метиландростендиола экспериментальным животным или тестостерона людям) блокирует превращение 11-дезоксикортизола и ДОК соответственно в кортизол и кортикостерон. У ряда больных с андроген- или эстрогенпродуцирующим раком надпочечников, у которых наблюдается артериальная гипертония и гипокалиемия, регистрируется повышенная концентрация ДОК в плазме или усиленная экскреция его метаболитов с мочой.

Ингибирование 11β-гидроксилазы при таких опухолях может быть следствием инактивации фермента CYP11B1 (P450c11) высокой внутринадпочечниковой концентрацией андростендиона, который выступает в роли псевдосубстрата реакции. Этот механизм сходен с ингибированием ферментативных реакций кортизолом, которое наблюдается при синдроме Кушинга.

Синдром первичной резистентности к кортизолу

Резистентность периферических тканей к кортизолу — крайне редкий наследственный дефект. Он характеризуется повышенным содержанием кортизола в плазме и моче в отсутствие клинических проявлений синдрома Кушинга. У больных отмечается артериальная гипертония, гипокалиемия и снижение АРП. В тканях-мишенях кортизола снижено как число, так и сродство глюкокортикоидных рецепторов. Из-за выпадения влияния кортизола на кортикотрофы (по механизму отрицательной обратной связи) уровень АКТГ в плазме повышается. Таким образом, несмотря на повышение продукции кортизола, клинические признаки гиперкортизолемии отсутствуют. В то же время хроническая стимуляция АКТГ активирует 17-дезокси-путь синтеза стероидов в пучковой зоне, что приводит к усиленной выработке ДОК и кортикостерона, которые вызывают артериальную гипертонию, гипокалиемию и снижение продукции ренина и альдостерона. Избыток АКТГ стимулирует также синтез андрогенов. Поэтому у женщин в таких случаях развиваются гирсутизм, нарушения менструального цикла и вирилизация. Лечение высокими дозами дексаметазона ослабляет клинические и биохимические проявления этого синдрома.

СИНДРОМ КУШИНГА

Артериальная гипертония — типичное проявление эндогенного синдрома Кушинга. Она наблюдается более чем у 80% таких больных, но лишь в 10–20% случаев лечения синтетическими глюкокортикоидами. АКТГ-зависимая гиперкортизолемия (синдром Кушинга и эктопическая секреция АКТГ) часто сопровождается усиленной секрецией и других АКТГ-зависимых стероидов, особенно ДОК и кортикостерона. Признаки избытка

минералокортикоидов обусловлены, по всей вероятности, повышением уровней ДОК (рис. 21.5) и кортизола. АРП обычно остается нормальной, так как одновременно возрастает продукция ангиотензиногена. Концентрация K^+ в сыворотке у большинства больных также нормальна. Однако у некоторых больных обнаруживается гипокалиемия и снижение АРП. В большинстве таких случаев имеет место эктопическая секреция АКТГ или опухоль надпочечников. Несмотря на проявления избытка минералокортикоидов (снижение АРП и гипокалиемия), уровни альдостерона и 18-гидроксикортикостерона, как правило, нормальны или снижены.

Артериальная гипертония при синдроме Кушинга более характерна для гиперплазии коры надпочечников (обусловленной избытком АКТГ), чем для аденом этих желез. Это указывает на роль не только кортизола, но и других АКТГ-зависимых стероидов (например, ДОК, кортикостерона и 18-гидроксидезоксикортикостерона) в ее развитии. Кроме того, как при первичном (надпочечниковом), так и при вторичном (гипофизарном) синдроме Кушинга повышена экскреция с мочой природного минералокортикоида 19-нор-ДОК, который образуется в почках из окисленной формы ДОК.

Поскольку у большинства больных с синдромом Кушинга отсутствуют такие проявления избытка минералокортикоидов, как гипокалиемия и гипоренинемия, можно считать, что глюкокортикоиды увеличивают артериальное давление независимо от своих минералокортикоидных свойств (рис. 21.6). В механизме глюкокортикоидной артериальной гипертонии играют роль многие факторы: усиленная продукция ангиотензина II (вследствие повышенного синтеза ангиотензиногена в печени); возрастание чувствительности сосудов к сосудосуживающим факторам; торможение захвата и распада катехоламинов; угнетение сосудорасширяющих систем (кининов и простагландинов); перемещение натрия из внутриклеточного пространства во внеклеточное (что ведет к увеличению объема плазмы) и увеличение минутного объема сердца (вследствие усиленной продукции адреналина из-за повышения активности фенилэтаноламин-N-метилтрансферазы в мозговом веществе надпочечников).

ПСЕВДОГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ

Под этим названием объединяют гетерогенную группу заболеваний, клинические проявления которых характерны для избытка минералокортикоидов (артериальная гипертония, гипокалиемия и метаболический алкалоз), но проявляются на фоне снижения эндогенной секреции альдостерона (вследствие угнетения продукции ренина). Причиной снижения секреции ренина является задержка Na^+ и увеличение объема плазмы, обусловленные либо эндогенными или экзогенными

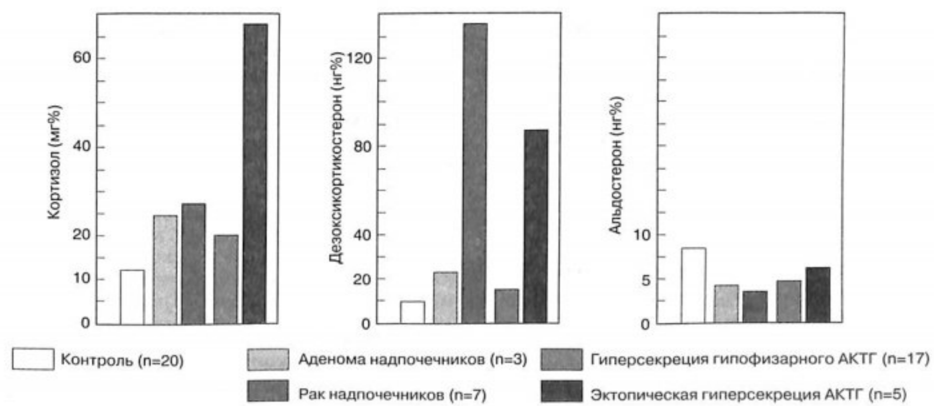


Рис. 21.5. Базальные уровни кортизола, дезоксикортикостерона и альдостерона у больных с синдромом Кушинга в зависимости от его этиологии



Рис. 21.6. Механизмы повышения артериального давления под влиянием глюкокортикоидов (ДОК — дезоксикортикостерон; МК — минералокортикоид; ВнеКО — объем внеклеточной жидкости; ВнутриКО — объем внутриклеточной жидкости; КРП — концентрация ренина в плазме; АРП — активность ренина плазмы; КОМТ — катехол-О-метилтрансфераза; ФЭМТ — фенилэтаноламин-N-метилтрансфераза)

соединениями с минералокортикоидной активностью, либо независимым от минералокортикоидов усилением транспорта Na^+ в почечных канальцах. Помимо избыточной продукции ДОК (см. выше), перечисленные проявления могут быть следствием длительного использования фторированных стероидов, обладающих сильной минералокортикоидной активностью. Такие стероиды входят в состав ряда аэрозолей и мазей. Побочных эффектов этих средств легко избежать, уменьшив их дозировку. Псевдогиперальдостеронизм встречается также при некоторых редких синдромах, патогенез которых выяснен лишь относительно недавно.

Синдром кажущегося избытка минералокортикоидов (недостаточность 11β-гидроксистероиддегидрогеназы)

Признаки этого редкого состояния характерны для избытка минералокортикоидов (артериальная гипертония, гипокалиемия, снижение АРП и положительный эффект спиронолактона), но регистрируются на фоне снижения уровней альдостерона и ДОК. Большинство таких случаев наблюдалось у детей с очень высоким артериальным давлением, нередко приводящим к смерти. Причина этого синдрома заключается в торможении периферического метаболизма кортизола, обусловленном мутацией гена, кодирующего 11β-гидроксистероиддегидрогеназу 2-го типа. Данный изофермент в большом количестве экспрессируется в клетках почечных канальцев. Нарушение превращения кортизола в кортизон (рис. 21.7) приводит к накоплению кортизола, который взаимодействует с минералокортикоидными рецепторами. Концентрация кортизола в плазме остается нормальной, но его экскреция с мочой увеличивается. Диагностическим признаком данного синдрома является резкое возрастание отношения тетрагидрокортизола к тетрагидрокортизону (THF/THE) (рис. 21.8). Лечение сводится к введению небольших доз дексаметазона (0,75–1 мг/сутки) для подавления секреции АКТГ и, тем самым, кортизола, что препятствует его накоплению в почках (ткани-мишени минералокортикоидов).

Хроническое потребление лакрицы

Хроническое потребление больших количеств некоторых сладостей, растворов и сортов жевательного табака, содержащих лакрицу, приводит к развитию синдрома, проявляющегося артериальной

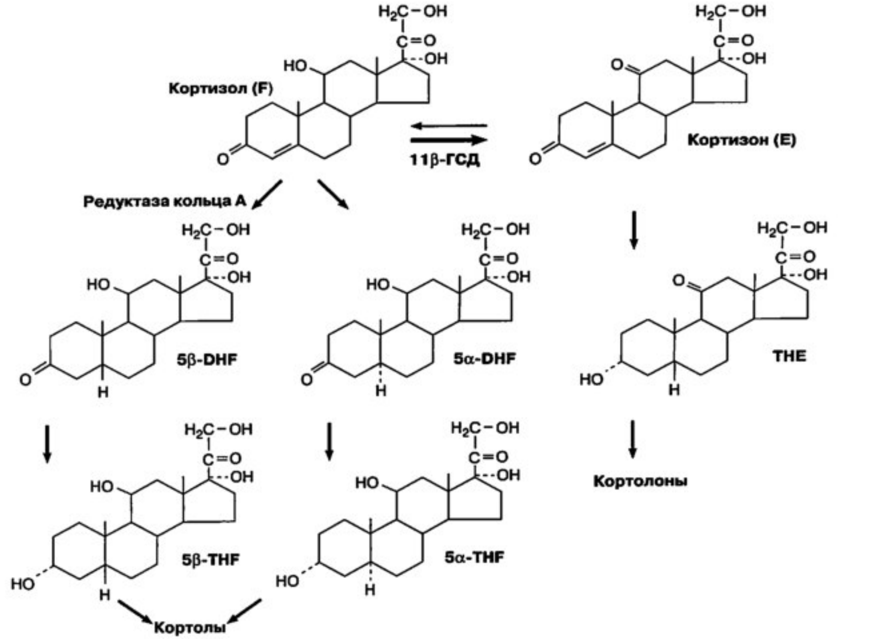


Рис. 21.7. Основные пути метаболизма кортизола (11β-ГСД — 11β-гидроксистероиддегидрогеназа; DHF — дигидрокортизол; THF — тетрагидрокортизол; THE — тетрагидрокортизон)

гипертонией, гипокалиемией, задержкой Na^+ в почках, увеличением объема плазмы, снижением АРП и метаболическим алкалозом. Однако секреция и экскреция альдостерона, как и его предшественников, в таких случаях резко снижены. Данный синдром вызывается активным веществом лакрицы — глицирризиновой кислотой и ее метаболитом — глицирретиновой кислотой. Оба этих алкалоида ингибируют 11β-гидроксистероиддегидрогеназу в почках. В результате местно увеличивается уровень свободного кортизола, который действует как минералокортикоид (подобно тому, что имеет место при синдроме кажущегося избытка минералокортикоидов). К развитию псевдогиперальдостеронизма могут приводить и производные лакрицы, например карбеноксолон (противоязвенное средство) — Na^+ гемисукцинат 18β-глицирретиновой кислоты. Электролитные сдвиги и артериальная гипертония исчезают через несколько недель после прекращения приема лакрицы или отмены карбеноксолона.

Синдром Лиддла

В 1963 г. Лиддл и сотр. опубликовали результаты исследования крупной семьи, у ряда членов которой имелись клинические проявления, сходные с признаками классического первичного альдостеронизма: артериальная гипертония, гипокалиемия с повышенной экскрецией K^+, метаболический алкалоз и снижение АРП. Однако уровень альдостерона в плазме был крайне низким. В этой семье заболевание наследовалось как аутосомно-доминантный признак. Вскоре аналогичный фенотип был выявлен в ряде других семей; описаны также спорадические случаи.

В отличие от избыточной продукции ДОК или синдрома кажущегося избытка минералокортикоидов, спиронолактон не снижал артериального давления и не повышал уровня K^+ в плазме больных. Неэффективным оказался и метирапон, ингибирующий 11β- и 18-гидроксилирование

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

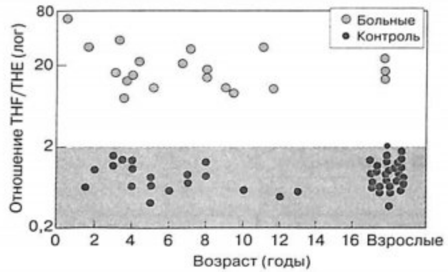


Рис. 21.8. Отношение уровней метаболитов кортизола (THF — тетрагидрокортизол; 5α-THF — аллотетрагидрокортизол) и кортизона (THE — тетрагидрокортизон) в моче при синдроме кажущегося избытка минералокортикоидов. (*Shackleton C.H.L., Stewart P.M.:* The hypertension of apparent mineralocorticoid excess syndrome. In: Endocrine Hypertension. Biglieri E.G. (editor). Raven Press, 1990. Модифицировано.)

предшественников альдостерона. В то же время назначение триамтерена (калийсберегающего диуретика), который обладает собственным (независимым от блокады минералокортикоидных рецепторов) влиянием на почечные канальцы, устраняло проявления болезни. Авторы предположили, что первичный дефект локализуется в клетках почечных канальцев и сводится к повышению реабсорбции Na^+.

Дальнейшие исследования подтвердили эту точку зрения. Анализ сцепления и электрофизиологические данные показали, что у больных с синдромом Лиддла имеет место дефект цитоплазматического домена β- или γ-субъединицы эпителиальных натриевых каналов, обусловливающий конститутивную активацию последних. Лечение амилоридом или триамтереном (относительно специфическими ингибиторами этих каналов) корригирует электролитные сдвиги и снижает артериальное давление.

Мутации гена минералокортикоидного рецептора

При аутосомно-доминатной форме артериальной гипертонии Геллер (Geller) и сотр. обнаружили мутацию гена минералокортикоидного рецептора, нарушающую строение лигандсвязывающего домена этого белка. Артериальная гипертония в таких случаях развивается, как правило, до 20-летнего возраста, и давление значительно возрастает при беременности. Мутация (приводящая к замене серина на лейцин в положении 810) обусловливает частичную активацию рецептора в отсутствие альдостерона, но альдостерон сохраняет свою способность активировать рецепторный белок. Следует подчеркнуть, что стероиды, которые в норме связываются с минералокортикоидным рецептором дикого типа, но не активируют его (например, прогестерон), активируют мутантный рецептор. Это объясняет возрастание артериального давления при беременности.

ПСЕВДОГИПОАЛЬДОСТЕРОНИЗМ II ТИПА (СИНДРОМ АРНОЛЬДЬА–ХИЛИ–ГОРДОНА)

Этим термином называют редкий аутосомно-доминантный синдром, характеризующийся артериальной гипертонией в сочетании с гиперкалиемией, нарушением почечной экскреции K^+, гиперхлоремическим метаболическим ацидозом и гипоренинемическим гипоальдостеронизмом. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ), как правило, остается нормальной. О резистентности к минералокортикоидам свидетельствует гиперкалиемия и сниженная калийуретическая реакция на большие дозы экзогенных минералокортикоидов. Однако в отличие от классической формы резистентности к минералокортикоидам (псевдогипоальдостеронизм I типа), в этих случаях отсутствует потеря соли, и минералокортикоиды сохраняют свое антинатрийуретическое и антихлоруретическое действие.

Предполагалось, что первичный дефект кроется в почечной секреции K^+. Однако хотя фракционная экскреция K^+ снижена и при поступлении NaCl в дистальные отделы нефрона возрастает лишь в минимальной степени, увеличенная доставка в эти отделы других солей Na^+ (сульфата и бикарбоната) резко увеличивает секрецию K^+ дистальными почечными канальцами. В настоящее время установлено, что в основе псевдогипоальдостеронизма II типа лежат мутации генов серин-треониновых киназ семейства WNK (WNK1 и WNK4). Обе эти киназы локализуются в дистальных отделах нефрона и регулируют транспорт Na^+, Cl^- и K^+. Роль WNK4 в регуляции реабсорбции NaCl и секреции K^+ недавно доказана в опытах на трансгенных мышах. В норме WNK4 действует как «молекулярное реле», адаптируя активность контранспортера NaCl к гиповолемии или гиперкалиемии. При мутациях гена WNK4, ассоциированных с псевдогипоальдостеронизмом II типа, почечная реабсорбция NaCl возрастает при одновременном торможении секреции K^+.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ ПОЧЕЧНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВАЯ СИСТЕМА

Термин «ренин» впервые был предложен Тигерштедтом (Tigerstedt) и Бергманом (Bergman) в 1898 г. для обозначения прессорного вещества, присутствующего в солевом экстракте почек кролика. Пионерские исследования Пейджа (Page), Хелмера (Helmer) и Браун-Менендеса (Braun-Menendez) в 1930-х годах показали, что ренин представляет собой фермент, расщепляющий α_2-глобулин (ангиотензиноген) с образованием декапептида (ангиотензина I). Последний затем расщепляется ангиотензинпревращающим ферментом (АПФ) с образованием октапептида (ангиотензина II), который обладает мощной сосудосуживающей активностью. В те же годы Гольдблатт (Goldblatt) установил, что снижение кровотока в почках экспериментальных животных приводит к повышению артериального давления. В дальнейшем эти два факта удалось связать между собой: снижение кровотока в почках стимулирует ренин-ангиотензиновую систему, что и приводит к повышению артериального давления. Данная схема формирует фундамент современных представлений о регуляции артериального давления.

Ренин

Гладкомышечные клетки в месте вхождения приносящей артериолы в почечный клубочек («юкстагломерулярные») (рис. 21.9) обладают секреторной функцией; они вырабатывают и секретируют ренин — протеолитический фермент с молекулярной массой около 40 000. К юкстагломерулярным примыкают специализированные клетки толстого восходящего колена петли Генле, расположенного в корковом веществе почек. Эта область нефрона носит название плотного пятна. Юкстагломерулярные клетки и плотное пятно вместе образуют юкстагломерулярный аппарат, и их взаимодействие играет важнейшую роль в регуляции секреции ренина.

Синтез ренина включает ряд этапов, начинающихся с трансляции рениновой мРНК в препроренин. N-концевая последовательность препроренина (из 23 аминокислотных остатков) направляет белок в эндоплазматический ретикулум, где отщепляется с образованием проренина. Проренин гликозилируется в аппарате Гольджи и либо прямо секретируется в кровь нерегулируемым образом, либо упаковывается в секреторные гранулы, где превращается в активный ренин. Хотя на долю проренина приходится целых 50–90% общего ренина крови, его физиологическая роль остается неясной. Вне почек он практически не превращается в ренин. При микроангиопатических осложнениях сахарного диабета 1-го типа уровень проренина в плазме несколько повышается.

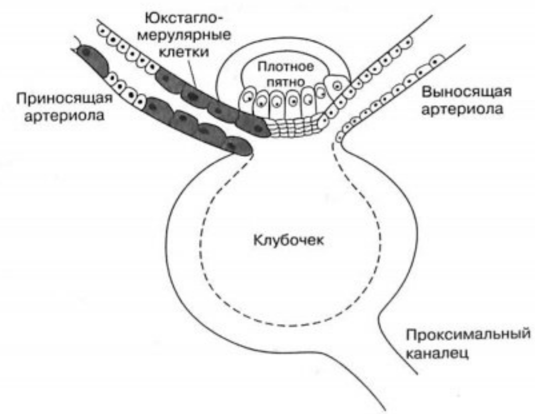


Рис. 21.9. Схема почечного клубочка с юкстагломерулярным аппаратом

Выделение ренина из секреторных гранул в кровь контролируется тремя основными механизмами:

1) барорецепторами стенок приносящих артериол, которые стимулируются при снижении перфузионного давления; этот эффект опосредован, вероятно, местной продукцией простагландинов;
2) рецепторами сердца и крупных артерий, которые активируют симпатическую нервную систему, приводя к повышению уровня катехоламинов в крови и прямой нервной стимуляции юкстагломерулярных клеток (через β_1-адренорецепторы);
3) клетками плотного пятна, которые стимулируются при снижении концентрации ионов Na^+ и Cl^- в канальцевой жидкости, поступающей в этот сегмент нефрона. Главным посредником этого эффекта являются, по-видимому, ионы Cl^-.

Попав в кровь, ренин выщепляет декапептид ангиотензин I из N-концевой последовательности ангиотензиногена. Затем ангиотензин I под действием АПФ превращается в октапептид ангиотензин II (рис. 21.10). Концентрация АПФ наиболее высока в легких. Он присутствует также на люминальной мембране эндотелиальных клеток сосудов, в почечных клубочках, головном мозге и других органах. Различные ангиотензиназы, локализованные в большинстве тканей, быстро разрушают ангиотензин II, и его период полужизни в плазме составляет менее 1 минуты.

Ангиотензиноген

Ангиотензиноген (субстрат ренина) представляет собой α_2-глобулин, секретируемый печенью. Концентрация этого белка (молекулярная масса около 60 000) в плазме человека составляет 1 ммоль/л. В норме концентрация ангиотензиногена ниже $V_{макс}$ реакции, катализируемой ренином. Поэтому при увеличении концентрации ангиотензиногена количество образующегося ангиотензина при том же уровне ренина в плазме должно возрастать. При гипертонической болезни содержание ангиотензиногена в плазме повышено, и эта болезнь, по-видимому, сцеплена с вариантом аллеля гена ангиотензиногена (см. ниже). Глюкокортикоиды и эстрогены стимулируют печеночную продукцию ангиотензиногена, что обусловливает повышение артериального давления при приеме пероральных контрацептивов, содержащих эстрогены.

При уменьшении содержания Na^+ в организме, сопровождающемся повышением уровня ренина в плазме, скорость метаболизма ангиотензиногена резко возрастает. Поскольку концентрация продуктов его распада в таких условиях не меняется, это возрастание, по-видимому, компенсируется повышенной печеночной продукцией ангиотензиногена. Механизм такого повышения остается неясным, хотя известно, что ангиотензин II стимулирует продукцию ангиотензиногена.

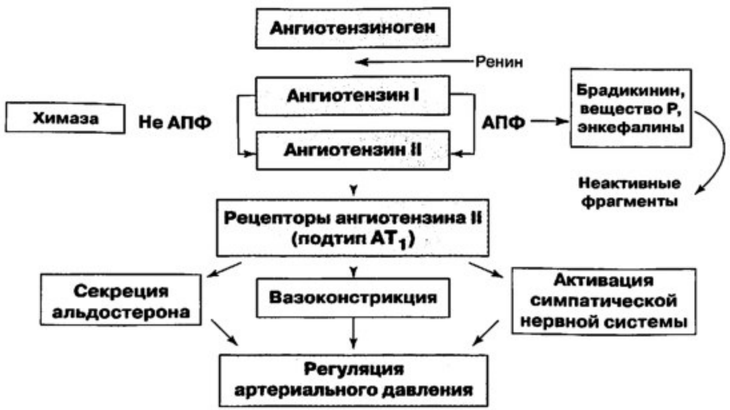


Рис. 21.10. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система. Ангиотензин II играет важнейшую роль в регуляции артериального давления

Ангиотензинпревращающий фермент

АПФ (дипептидил-карбоксипептидаза) представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 130 000–160 000, который выщепляет дипептиды из многих субстратов. Помимо ангиотензина I, к таким субстратам относятся брадикинин, энкефалины и вещество P. Ингибиторы АПФ широко используются для предотвращения образования ангиотензина II в крови и, тем самым, блокады его эффектов (см. рис. 21.10). Поскольку АПФ действует на целый ряд субстратов, результаты ингибирования этого фермента не всегда сводятся к изменению активности ренин-ангиотензиновой системы. Действительно, в гипотензивном эффекте ингибиторов АПФ может играть роль повышение уровня кининов, которые способствуют высвобождению оксида азота из эндотелия сосудов. Антагонисты брадикинина ослабляют гипотензивный эффект ингибиторов АПФ. Повышение уровня кининов может опосредовать и другой эффект ингибиторов АПФ, а именно — увеличение чувствительности тканей к инсулину и снижение уровня глюкозы в крови у больных сахарным диабетом 2-го типа. Кроме того, накопление кининов может лежать в основе двух из наиболее важных побочных эффектов ингибиторов АПФ: кашля, отека Квинке и анафилаксии.

Превращать ангиотензин I в ангиотензин II, помимо АПФ, могут и сериновые протеазы, называемые химазами. Эти ферменты присутствуют в различных тканях; их активность особенно высока в желудочках сердца. Таким образом, существует и АПФ-независимый механизм образования ангиотензина II.

Ангиотензин II

Подобно другим пептидным гормонам, ангиотензин II связывается с рецепторами, локализованными на плазматической мембране клеток-мишеней. Описаны два класса рецепторов ангиотензина II — AT1 и AT2; их мРНК выделены и клонированы. Практически все известные сердечно-сосудистые, почечные и надпочечниковые эффекты ангиотензина II реализуются через рецепторы AT1, тогда как рецепторы AT2 могут опосредовать влияние этого пептида на дифференцировку и рост клеток. Рецепторы обоих классов содержат семь трансмембранных доменов. AT1 сопряжены с G-белком, который активирует фосфолипазу C, усиливая, тем самым, гидролиз фосфоинозитида с образованием инозитолтрифосфата и диацилглицерина. Эти «вторые мессенджеры» запускают каскад внутриклеточных реакций, включающих повышение концентрации кальция в клетках, активацию протеинкиназ и, вероятно, снижение внутриклеточной концентрации цАМФ. Механизм проведения сигнала от рецепторов AT2 остается неизвестным.

Ангиотензин II является мощным прессорным фактором; сужая артериолы, он увеличивает общее периферическое сопротивление. Вазоконстрикция происходит во всех тканях, включая почки, и играет роль в механизме ауторегуляции почечного кровотока. Кроме того, ангиотензин II увеличивает частоту и силу сердечных сокращений.

Действуя непосредственно на кору надпочечников, ангиотензин II стимулирует секрецию альдостерона, и является наиболее важным регулятором секреции этого гормона. Он играет ключевую роль в регуляции баланса Na^+. Например, уменьшение объема внеклеточной жидкости при недостаточном потреблении Na^+ стимулирует ренин-ангиотензиновую систему. С одной стороны, вазоконстрикторное действие ангиотензина II способствует поддержанию артериального давления в условиях сниженного внеклеточного объема жидкости, а с другой — ангиотензин II стимулирует секрецию альдостерона, вызывая задержку натрия, что способствует сохранению объема плазмы.

При хроническом уменьшении внутрисосудистого объема, характерном для низкого потребления Na^+, постоянно повышенный уровень ангиотензина II обусловливает снижение числа рецепторов AT1 в сосудах, и степень вазоконстрикции оказывается меньше ожидаемой. В отличие от этого, число рецепторов AT1 в клубочковой зоне коры надпочечников при снижении внутрисосудистого объема увеличивается, и секреция альдостерона под действием ангиотензина II возрастает в большей степени. Предполагается, что противоположные влияния хронического снижения внутрисосудистого объема на чувствительность сосудов и надпочечников к ангиотензину II физиологически оправданы: в условиях низкого потребления Na^+ резкое усиление секреции альдостерона увеличивает реабсорбцию этого иона в почках без значительного повышения артериального давления. В некоторых случаях гипертонической болезни такая «натриевая модуляция» чувствительности надпочечников и сосудов к ангиотензину II нарушается.

Ангиотензин II усиливает реакции периферических сосудов и сердца на симпатические влияния

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

(за счет облегчения секреции норадреналина нервными окончаниями и повышения чувствительности гладкомышечной оболочки сосудов к этому трансмиттеру). Кроме того, под влиянием ангиотензина II возрастает секреция адреналина мозговым веществом надпочечников.

В клинике используют ряд антагонистов ангиотензина II, которые действуют только на AT1-рецепторы, не влияя на эффекты, опосредуемые AT2-рецепторами. С другой стороны, ингибиторы АПФ снижают активность рецепторов обоих классов. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов не влияют на уровень брадикинина. Поскольку ингибиторы АПФ снижают артериальное давление отчасти за счет повышения уровня брадикинина, а ангиотензин II образуется даже при блокаде АПФ, сочетание ингибиторов АПФ с блокаторами AT1 может снижать артериальное давление в большей степени, чем каждый из этих препаратов в отдельности.

Блокада образования и периферических эффектов ангиотензина II используется в терапевтических целях. Например, повышение уровня ангиотензина II при застойной сердечной недостаточности с низким сердечным выбросом способствует задержке соли и воды и, вызывая вазоконстрикцию, увеличивает периферическое сосудистое сопротивление, а тем самым, и посленагрузку на сердце. Ингибиторы АПФ или блокаторы ангиотензиновых рецепторов расширяют периферические сосуды, улучшают перфузию тканей и производительность миокарда, а также способствуют выведению соли и воды через почки.

Влияние ангиотензина II на головной мозг

Ангиотензин II — полярный пептид, не проникающий через гематоэнцефалический барьер. Однако он может влиять на мозг, действуя через структуры, прилегающие к мозговым желудочкам и лежащие за пределами гематоэнцефалического барьера. Особое значение в действии ангиотензина II имеют субфорникальный орган, сосудистый орган терминальной пластинки и каудальная часть дна IV желудочка (*area postrema*) (см. гл. 5).

Ангиотензин II вызывает сильную жажду. Рецепторы, опосредующие этот эффект, расположены преимущественно в субфорникальном органе. Под влиянием ангиотензина II усиливается также секреция вазопрессина (в основном из-за повышения осмоляльности плазмы). Таким образом, ренин-ангиотензиновая система может играть важную роль в регуляции водного баланса, особенно в условиях гиповолемии.

Ряд моделей патогенеза артериальной гипертонии предполагает образование ангиотензина II непосредственно в мозге. Однако степень повышения артериального давления, обусловленная мозговыми эффектами ангиотензина II, значительно меньше той, которая связана с непосредственным влиянием этого пептида на сосуды. У большинства животных рецепторы, опосредующие мозговые гипертензивные эффекты ангиотензина II, расположены в *area postrema*. Другие центральные эффекты ангиотензина II включают стимуляцию секреции АКТГ, снижение АРП и усиление тяги к соли, особенно в связи с повышением уровня минералокортикоидов. Значение всех этих (и других) центральных эффектов ангиотензина еще предстоит выяснить.

Локальные ренин-ангиотензионовые системы

Все компоненты ренин-ангиотензиновой системы присутствуют не только в общем кровотоке, но и в различных тканях, и поэтому ангиотензин II может образовываться локально. К таким тканям относятся почки, головной мозг, сердце, яичники, надпочечники, яички и периферические сосуды. В почках ангиотензин II прямо стимулирует реабсорбцию Na^+ в верхних сегментах проксимальных канальцев (отчасти за счет активации контртранспорта Na^+/H^+ на люминальной мембране). Ангиотензин II местного или системного происхождения играет также ключевую роль в поддержании СКФ при гиповолемии и снижении артериального кровотока. Под влиянием ангиотензина II выносящие артериолы сужаются в большей степени, чем приносящие, что приводит к повышению гидравлического давления в капиллярах почечных клубочков и препятствует снижению СКФ при уменьшении перфузии почек.

РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВАЯ СИСТЕМА И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ

Гипертоническая болезнь

Артериальное давление зависит как от минутного объема сердца, так и от периферического сопротивления сосудов. Гипертоническая болезнь обусловлена повышением именно периферического сосудистого сопротивления, которое, в свою очередь, определяется сложным взаимодействием множества системно и местно продуцируемых гормонов и факторов роста, а также нейрогенными влияниями. Однако конкретный фактор (или факторы), лежащий в основе патогенеза гипертонической болезни, до сих пор не установлен. Известные данные об увеличении артериального давления при нарушении перфузии почек и повышении секреции ренина позволяют усматривать роль ренин-ангиотензиновой системы в этиологии гипертонической болезни.

Еще в начале 1970-х годов Лара (Laragh) с сотр. предложили оценивать относительную роль вазоконстрикции и увеличения внутрисосудистого объема в патогенезе гипертонической болезни по АРП. При повышенной АРП ведущим механизмом развития этой болезни считалась вазоконстрикция, а при низкой АРП — увеличение внутрисосудистого объема. Хотя такое представление теоретически оправдано, оно не всегда подтверждается результатами исследования гемодинамики. Кроме того, средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему (ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов), помогают даже при гипертонической болезни с низкой АРП (см. ниже).

Как отмечалось выше, диета с низким содержание Na^+ увеличивает реакцию надпочечников на ангиотензин II, одновременно снижая чувствительность сосудов к этому пептиду. Нагрузка Na^+ оказывает противоположное действие. У здорового человека, потребляющего большое количество Na^+, изменение реактивности надпочечников и сосудов способствует повышению почечного кровотока и снижению реабсорбции Na^+ в почках. И то, и другое облегчает выведение избыточного количества Na^+ из организма. Почти в 50% случаев гипертонической болезни с нормальной или повышенной АРП находят нарушение способности выводить натриевую нагрузку. Предполагается, что основной дефект связан либо с локальной продукцией ангиотензина II, либо с нарушением его рецепторов, вследствие чего колебания в потреблении Na^+ не меняют реактивности тканей-мишеней. Ингибиторы АПФ, снижая уровень ангиотензина II, восстанавливают реактивность надпочечников и сосудов в таких случаях.

Примерно у 25% больных АРП снижена. Артериальная гипертония с низкой АРП чаще обнаруживается у представителей черной расы и пожилых людей. Предполагается, что в этих случаях артериальное давление особенно чувствительно к соли, и его снижения легче всего добиться с помощью диуретиков и антагонистов кальция. Хотя раньше считали, что ингибиторы АПФ неэффективны при гипертонической болезни с низкой АРП, недавние исследования показывают, что величина АРП не может служить предиктором эффективности лекарственных средств этого класса. Не исключено, что эффективность ингибиторов АПФ в таких случаях связана с повышением уровня брадикинина или с торможением местной продукции ангиотензина II в почках, головном мозге и сосудах. Это подтверждается недавними исследованиями на трансгенных крысах (носителях мышиного гена ренина). У таких крыс наблюдалась тяжелая и часто летальная форма артериальной гипертонии, которую удавалось ослабить ингибиторами АПФ или блокаторами ангиотензиновых рецепторов. Хотя АРП, а также уровни ангиотензина II в плазме и ренина в крови почечной вены у этих животных были сниженными, содержание ренина в надпочечниках и уровень проренина в плазме оказались повышенными, причем адреналэктомия приводила к снижению артериального давления. Таким образом, АРП в системной крови не отражает состояния локальной ренин-ангиотензиновой системы и ее роли в патогенезе артериальной гипертонии.

Недавние молекулярные исследования также подтверждают участие ренин-ангиотензиновой системы в патогенезе гипертонической болезни. У сибсов обнаружено сцепление между аллелем гена ангиотензиногена и гипертонической болезнью. Выявлена корреляция между уровнем ангиотензиногена в плазме и артериальным давлением; при гипертонической болезни концентрация ангиотензиногена повышена. Больше того, если родители страдают гипертонической болезнью, то уровень ангиотензиногена повышен и у их детей с нормальным артериальным давлением.

Реноваскулярная гипертония

Реноваскулярная гипертония — наиболее распространенная причина ренинзависимого повышения артериального давления. По разным данным, она обнаруживается у 1–4% больных с артериальной гипертонией и является наиболее курабельной формой этого заболевания. Среди афроамериканцев патология почечной артерии и реноваскулярная гипертония встречаются реже, чем среди представителей белой расы. Атеросклероз или фиброзно-мышечная гиперплазия стенок почечных артерий приводят к снижению перфузии почек и усилению продукции ренина и ангиотензина II. Артериальное

давление повышается, но высокий уровень ангиотензина II подавляет секрецию ренина контрлатеральной почкой. Поэтому общая АРП может оставаться нормальной или возрастать лишь в незначительной степени. Повышение артериального давления может быть связано и с другими анатомическими причинами: инфарктом почек, кистами, гидронефрозом и т. п.

Учитывая относительно невысокую частоту таких случаев, скрининг всех больных с повышенным артериальным давлением на реноваскулярную гипертонию нецелесообразен. Вначале следует убедиться в «неидиопатической» природе артериальной гипертонии у данного больного. Реноваскулярную гипертонию следует подозревать в следующих случаях:

1) при тяжелой гипертонии (диастолическое артериальное давление > 120 мм рт. ст.) с прогрессирующей почечной недостаточностью или рефрактерностью к агрессивной медикаментозной терапии;
2) при быстром нарастании артериального давления или злокачественной гипертонии с ретинопатией III или IV стадии;
3) при умеренной или тяжелой гипертонии у больных с диффузным атеросклерозом или случайно выявленной асимметрией размеров почек;
4) при остром повышении уровня креатинина в плазме (вследствие неизвестных причин или на фоне лечения ингибиторами АПФ);
5) при остром повышении ранее стабильного артериального давления;
6) при прослушивании систоло-диастолического шума над брюшной аортой;
7) при развитии гипертонии у людей моложе 20 лет или старше 50 лет;
8) при умеренной или тяжелой гипертонии у людей с повторными эпизодами отека легких;
9) при гипокалиемии на фоне нормальной или повышенной АРП в отсутствие диуретической терапии;
10) при отсутствии артериальной гипертонии в семейном анамнезе.

Острое ухудшение функции почек на фоне лечения ингибиторами АПФ или блокаторами ангиотензиновых рецепторов указывает на двусторонний стеноз почечных артерий. В такой ситуации давление в клубочках обеих почек поддерживается ангиотензином II, сужающим выносящие артериолы, а устранение этого эффекта приводит к снижению внутриклубочкового давления и СКФ.

Стандартным методом диагностики поражения почечных сосудов является ангиография почек. Однако это исследование сопряжено с риском острого некроза канальцев, и поэтому применяют неинвазивные способы визуализации почечных сосудов и фармакологические пробы. К современным методам диагностики реноваскулярной патологии относятся: 1) стимуляционная проба с каптоприлом и определением АРП; 2) ренография с каптоприлом; 3) доплеровское исследование; 4) магнитно-резонансная ангиография (МРА); 5) спиральная КТ.

Само по себе повышение базального уровня ренина в плазме не доказывает наличия реноваскулярной гипертонии, так как он повышен лишь у 50–80% таких больных. В норме ингибитор АПФ каптоприл, блокируя действие ангиотензина II по механизму отрицательной обратной связи, вызывает реактивную гиперрениемию. У больных со стенозом почечной артерии эта реакция усилена, и уровень ренина, определяемый через 1 час после приема каптоприла, оказывается гораздо выше, чем при гипертонической болезни. Чувствительность и специфичность этой пробы составляют соответственно 93–100% и 80–95%. Она менее чувствительна у лиц черной расы, у молодых больных, у больных с почечной недостаточностью или получающих гипотензивную терапию.

Стеноз почечной артерии стимулирует ренин-ангиотензиновую систему ипсилатеральной почки, и ангиотензин II, сужая выносящие артериолы, способствует сохранению внутриклубочкового давления и СКФ. Ингибиторы АПФ (например, каптоприл) снижают продукцию ангиотензина II и, тем самым, понижают давление в клубочках и СКФ. Изотопное сканирование почек до и после приема каптоприла позволяет выявить одностороннюю ишемию почки. Если максимальное накопление изотопа в одной почке снижено или замедлено по сравнению с другой, то это указывает на поражение почечных сосудов. Чувствительность данной пробы у больных группы высокого риска по стенозу почечной артерии достигает 90%.

Недавно для диагностики стеноза почечных артерий начали использовать сочетание дуплексного УЗИ почек с измерением артериального почечного кровотока (доплеровским исследованием). Специфичность такого комплексного метода превышает 90%, но зависит от опыта исследователя. Скопление газов в кишечнике, ожирение, недавно перенесенные операции или присутствие

добавочной почечной артерии затрудняют визуализацию стеноза. Данные о скорости кровотока, полученные при доплеровском исследовании, позволяют рассчитать сопротивление в почечной артерии и решить, кому из больных может помочь реваскуляризация (см. ниже).

В отличие от старых наблюдений, в которых чувствительность МРА оценивалась в 92–97%, современные исследования свидетельствуют лишь о 62% чувствительности и 84% специфичности этого метода. Чувствительность МРА особенно низка при стенозе почечной артерии, связанном с фиброзно-мышечной дисплазией. Самым чувствительным методом обнаружения стеноза почечной артерии является, по-видимому, спиральная КТ; чувствительность и специфичность этого метода в отдельных исследованиях достигала соответственно 98% и 94%.

В связи с отсутствием достаточно чувствительных неинвазивных методов, которые позволяли бы полностью исключить стеноз почечной артерии, клиницистам нередко приходится решать, когда и как исследовать состояние почечного кровотока у больных с артериальной гипертонией. Манн (Mann) и Пиккеринг (Pickering), исходя из индекса клинического подозрения, предложили практический алгоритм отбора больных для диагностики реноваскулярной гипертензии и ангиографии почек (табл. 21.1 и рис. 21.11). У больных группы умеренного риска целесообразно начинать с доплеровского исследования с расчетом сопротивления почечных сосудов.

Больным с реноваскулярной гипертонией показана анатомическая коррекция почечных сосудов. Если при артериографии обнаруживается сужение одной или обеих почечных артерий больше чем на 75%, это указывает на возможность почечного генеза артериальной гипертонии. О гемодинамическом значении стеноза можно судить, определяя уровень ренина в крови почечной вены на стороне стеноза и сопоставляя его с уровнем ренина в крови, оттекающей от контрлатеральной почки. Значимым обычно считают отношение этих уровней больше 1,5, хотя и меньшее отношение не исключает диагноз. Прием ингибитора АПФ до катетеризации почечных вен может повысить чувствительность этой пробы. Хирургическое лечение нормализует артериальное давление более чем у 90% больных со стенозом почечной артерии и односторонним повышением секреции ренина. Однако ангиопластика или хирургическая операция эффективны и у многих больных с отношением уровней ренина в обеих почечных венах меньше 1,5. Поэтому определение такого отношения при значительном стенозе почечной артерии больше не считается необходимым. Этот показатель может быть полезным при двустороннем стенозе или стенозе сегментарных

Таблица 21.1. Индекс клинического подозрения как ориентир для диагностики реноваскулярной гипертензии[1]

Низкий индекс (диагностические исследования не нужны)
- Легкая или умеренная артериальная гипертония без клинических признаков снижения функции почек

Средний индекс (рекомендуются неинвазивные исследования)
- Тяжелая гипертония (диастолическое давление > 120 мм рт. ст.)
- Гипертония, резистентная к обычной терапии
- Острое начало умеренной или тяжелой гипертонии в возрасте до 20 или старше 50 лет
- Гипертония с подозрительным шумом в животе (долгий шум высокого тона над почечной артерией)
- Умеренная гипертония (диастолическое давление > 105 мм рт. ст.) у курящих, больных с признаками тромбоза сосудов (мозговых, коронарных или периферических) или стабильно повышенным уровнем креатинина в сыворотке без явных причин
- Нормализация артериального давления под влиянием ингибиторов АПФ у больных с умеренной или тяжелой гипертонией (особенно у курящих или при недавно развившейся гипертонией)

Высокий индекс (показана ангиография)
- Тяжелая гипертония (диастолическое давление > 120 мм рт. ст.) на фоне прогрессирующей почечной недостаточности или неэффективности агрессивного лечения (особенно у курящих или при наличии признаков артериального тромбоза)
- Скоротечная или злокачественная гипертония (ретинопатия III или IV стадии)
- Гипертония с недавно возросшим уровнем креатинина без явных причин или на фоне приема ингибиторов АПФ
- Умеренная или тяжелая гипертония при случайном обнаружении асимметрии размеров почек

[1] *Mann S.J., Pickering T.G.:* Detection of renovascular hypertension. State of the art: 1992. Ann Intern Med. 1992; 117: 845. Воспроизведено с разрешения.

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

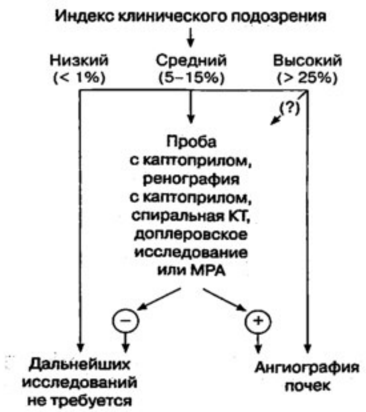


Рис. 21.11. Алгоритм диагностики реноваскулярной гипертензии. (*Mann S.J., Pickering T.G.:* Detection of renovascular hypertension. State of the art: 1992. Ann Intern Med. 1992; 117: 845. Воспроизведено с разрешения.)

почечных артерий, так как позволяет установить, какая почка или ее сегмент является источником повышенной продукции ренина.

Предвидеть эффективность реваскуляризации почки помогает расчет индекса сопротивления почечной артерии [(1 — скорость кровотока в конце диастолы)/(максимальная скорость кровотока в систолу) × 100] по данным дуплексного доплеровского исследования. При индексе сопротивления больше 80 хирургическое вмешательство, как правило, оказывалось безуспешным. Примерно у 80% больных функция почки продолжала ухудшаться, а существенное снижение артериального давления наблюдалось только у одного больного. Напротив, при индексе сопротивления меньше 80 реваскуляризация почки приводила к снижению артериального давления больше чем у 90% больных. Высокий индекс сопротивления свидетельствует, вероятно, о поражении внутрипочечных сосудов и гломерулосклерозе. Поэтому восстановление проходимости главных почечных артерий в таких случаях не снижает артериального давления и не улучшает функции почек. Недавние исследования подтвердили отсутствие снижения артериального давления после реваскуляризации у больных с выраженным стенозом почечных артерий (> 70%) и сниженной функцией почек (СКФ < 50 мл/мин). Однако СКФ после реваскуляризации несколько увеличивалась.

Анатомическую коррекцию почечных артерий производят либо путем чрескожной ангиопластики (со стентированием или без него), либо прямым хирургическим вмешательством. Вопрос об оптимальном методе лечения остается открытым, так как рандомизированных исследований, в которых сравнивались бы результаты ангиопластики (со стентированием или без него), хирургической операции и медикаментозной терапии, не проводилось. При фиброзно-мышечной дисплазии методом выбора является все же ангиопластика, которая, по разным данным, излечивает 50–85% больных. В 30–35% случаев ангиопластика улучшает состояние больных, и только менее чем в 15% случаев оказывается неэффективной. При атеросклеротическом стенозе почечных артерий выбор метода лечения гораздо более труден. Успех вмешательства зависит от места сужения артерий. В целом при поражении главных почечных артерий лучшие результаты дает ангиопластика, а при сужении их устьев требуется стентирование. Одна только ангиопластика при атеросклерозе почечных артерий устраняет артериальную гипертонию у 8–20% больных, приводит к снижению давления в 50–60% случаев и оказывается неэффективной в 20–30% случаев. Кроме того, в течение 2 лет после такой процедуры у 8–30% больных наблюдается рестеноз почечной артерии. Еще менее успешна ангиопластика при двустороннем поражении почечных артерий или хронической артериальной гипертонии. Для повышения эффективности ангиопластики используют стенты. По данным ряда неконтролируемых исследований, снижение артериального давления в таких случаях наблюдается у 65–88% больных, а рестеноз развивается лишь у 11–14% из них. При проведении реваскуляризации почек необходимо учитывать риски атероэмболии (связанной с ангиографией), ухудшения почечной функции и нефротоксичности (вследствие применения йодированных рентгеноконтрастных веществ).

Другая важная проблема заключается в оценке возможности улучшения функции почек после вмешательства, особенно при двустороннем стенозе почечных артерий со снижением почечного кровотока и СКФ, но обсуждение этой проблемы выходит за рамки задач данной главы. Лечение больных с атеросклеротическим стенозом почечной артерии требует принятия общих мер борьбы с атеросклерозом — отказа от курения, достижения целевых значений артериального давления (7-й доклад Объединенного национального комитета

по распознаванию, оценке и лечению повышенного артериального давления, JNC–VII) и устранения нарушений липидного обмена. Недавно показано, что статины не только замедляют, но и способствуют регрессу атеросклеростических повреждений.

Хирургическая коррекция стеноза почечной артерии обычно производится путем эндартерэктомии или шунтирования. Эти методы, как правило, эффективнее ангиопластики, но операция может сопровождаться и большей смертностью, особенно у пожилых больных с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. В большинстве медицинских центров реваскуляризацию почек предпочитают производить методом чрескожной ангиопластики с установкой стентов, особенно при стенозах устьев почечных артерий. Хирургическую реваскуляризацию проводят лишь при неэффективности ангиопластики или при необходимости одновременной операции на аорте.

В случаях общего плохого состояния больного или сомнений в диагнозе используют медикаментозное лечение. Недавние рандомизированные контролируемые исследования показали, что реваскуляризация почек у больных с подозрением на реноваскулярную гипертонию, получающих консервативное медикаментозное лечение, не всегда дает желаемые результаты. Особенно эффективными являются ингибиторы АПФ и селективные антагонисты AT1-рецепторов, хотя, как уже упоминалось, при двустороннем стенозе почечных артерий они могут снижать сопротивление выносящих клубочковых артериол и, тем самым, ухудшать функцию почек. Применяют также β-адреноблокаторы и антагонисты кальция.

Ренинсекретирующие опухоли

Ренинсекретирующие опухоли встречаются крайне редко. Обычно они представляют собой гемангиоперицитомы, содержащие элементы юкстагломерулярных клеток. Эти опухоли выявляются при КТ и характеризуются повышенным уровнем ренина в венозной крови пораженной почки. Описаны и другие ренинсекретирующие новообразования (например, опухоль Вильмса, опухоли легких), сопровождающиеся вторичным альдостеронизмом с артериальной гипертонией и гипокалиемией.

Ускоренная артериальная гипертония

Ускоренная артериальная гипертония характеризуется острым и значительным повышением диастолического давления. В ее основе лежит прогрессирующий артериосклероз. Концентрации ренина и альдостерона в плазме могут достигать очень высоких значений. Считается, что гиперрениемия и ускоренное развитие артериальной гипертонии обусловлены спазмами сосудов и обширным склерозом коркового вещества почек. Интенсивная гипотензивная терапия обычно устраняет спазмы сосудов и со временем приводит к снижению артериального давления.

Эстрогенная терапия

Заместительная эстрогенная терапия или прием пероральных контрацептивов могут увеличивать концентрацию альдостерона в сыворотке. Это обусловлено повышением продукции ангиотензиногена и, вероятно, ангиотензина II. Вторично возрастает и уровень альдостерона, но гипокалиемия при приеме эстрогенов развивается редко.

ДРУГИЕ ГОРМОНЫ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ

ИНСУЛИН

В патогенезе артериальной гипертонии, особенно при ожирении, могут играть роль гиперинсулинемия и инсулинорезистентность. Инсулинорезистентность характерна для большинства больных артериальной гипертонией, страдающих ожирением, а также для многих больных без ожирения. При ожирении нарушается инсулинозависимое поглощение глюкозы тканями, что приводит к сахарному диабету 2-го типа и одновременно — к гиперинсулинемии. Важную роль может играть и распределение жира в организме, так как артериальная гипертония и инсулинорезистентность чаще имеют место при абдоминальном типе ожирения. Сочетание артериальной гипертонии, сахарного диабета, абдоминального ожирения и гиперлипопротеинемии называют «синдромом X», или метаболическим синдромом.

Артериальная гипертония при этом синдроме отчасти может быть следствием гиперинсулинемии. Инсулин повышает активность симпатической нервной системы, что приводит к сужению сосудов. Кроме того, инсулин усиливает реабсорбцию Na^+ в почках, что сопровождается увеличением

внутрисосудистого объема. Хотя сам по себе инсулин обычно расширяет сосуды, противодействуя прессорным влияниям, при ожирении этот его эффект ослабевает. Поэтому стимуляция симпатической нервной системы и реабсорбции Na^+ в почках, наряду с ослаблением сосудорасширяющего действия инсулина, приводит к повышению артериального давления. Следует подчеркнуть, что похудание у тучных больных сопровождается снижением как артериального давления, так и инсулинорезистентности.

Поскольку у экспериментальных животных, получающих высокие дозы инсулина, и у больных с инсулиномами артериальное давление не возрастает, повышения уровня инсулина, по-видимому, недостаточно для развития артериальной гипертонии. Кроме того, у значительного числа больных с ожирением, инсулинорезистентностью и сахарным диабетом 2-го типа (например, у индейцев Пима) артериальная гипертония отсутствует. Таким образом, в патогенезе артериальной гипертонии при инсулинорезистентности важнейшую роль должно играть сложное взаимодействие генетических и гормональных факторов (см. гл. 8).

НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЕ ПЕПТИДЫ

Экстракты ткани предсердий (но не желудочков) при введении крысам резко усиливают у них экскрецию Na^+ с мочой. В клетках предсердий большинства млекопитающих активное вещество (предсердный натрийуретический пептид, ПНП) содержится в хорошо прокрашивающихся гранулах. ПНП состоит из 28 аминокислотных остатков и образуется при отщеплении С-концевой последовательности от пептидного предшественника, насчитывающего 126 аминокислот. В дальнейшем было обнаружено, по меньшей мере, еще три пептида, обладающих натрийуретической активностью: мозговой натрийуретический пептид (МНП), состоящий из 32 аминокислот, натрийуретический пептид С-типа (СНП) из 22 аминокислот и почечный натрийуретический пептид (уродилатин) из 32 аминокислот. Хотя МНП вначале был выделен из головного мозга, основным его источником являются желудочки сердца, и его действие сходно с таковым ПНП. СНП образуется преимущественно в мозге, где выполняет роль нейротрансмитера, и в эндотелиальных клетках, где регулирует степень сужения сосудов. Уродилатин вырабатывается в почках и местно действует на транспорт Na^+.

Натрийуретические пептиды связываются с мембранными рецепторами, сопряженными с гуанилатциклазой, и стимулируют образование второго месенджера — цГМФ. Основные эффекты ПНП — вазодилатация, повышение СКФ и натрийурез. Хотя эти пептиды способны расслаблять гладкие мышцы сосудов, они снижают артериальное давление в основном за счет снижения венозного возврата и уменьшения сердечного выброса. Возрастание СКФ под влиянием ПНП обусловлено, вероятно, расширением приносящих клубочковых артериол с одновременным сужением выносящих артериол и повышением проницаемости почечных клубочков. Натрийурез возникает вследствие как возрастания СКФ, так и прямого влияния ПНП на реабсорбцию Na^+ и воды в клетках собирательных трубочек мозгового и коркового вещества почек. ПНП ингибирует секрецию ренина, альдостерона, вазопрессина и АКТГ и через барорецепторы увеличивает частоту сердечных сокращений. ПНП и МНП препятствуют также гипертрофии и развитию фиброза миокарда.

Любые воздействия, увеличивающие объем плазмы и давление в предсердиях, сопровождаются повышением уровня ПНП. Таким образом, возрастание давления в предсердиях и напряжения их стенок, обусловленное повышением объема крови, вызывает секрецию ПНП. Тем не менее точная роль ПНП в регуляции баланса Na^+, объема крови и артериального давления в нормальных физиологических условиях остается неизвестной. Неизвестно также, играет ли роль нарушение секреции ПНП в патогенезе гипертонической болезни. Что касается МНП, то по его уровню в плазме судят о состоянии миокарда, и этот пептид используется в лечении острой левожелудочковой недостаточности.

ОКСИД АЗОТА

Эндотелиальные клетки сосудов вырабатывают лабильное вещество, которое вначале называли эндотелиальным фактором расслабления сосудов (ЭФРС). Оно опосредует сосудорасширяющее действие различных эндогенных факторов, включая ацетилхолин. Оказалось, что ЭФРС представляет собой оксид азота (NO), который образуется под действием NO-синтазы из гуанидинового атома азота L-аргинина. NO диффундирует в соседние гладкомышечные клетки сосуда, где активирует растворимую гуанилатциклазу. Возрастание внутриклеточной концентрации цГМФ приводит

к расслаблению гладкомышечных клеток и, тем самым, к расширению сосуда (см. гл. 2). Недавние исследования на лабораторных животных и наблюдения на людях показали, что от синтеза NO в сосудистом эпителии зависит общее периферическое сопротивление и артериальное давление в покое. У наркотизированных кроликов подавление активности NO-синтазы [с помощью аналога аргинина (L-монометиларгинина)] сопровождается острым повышением артериального давления, которое можно снизить инфузией аргинина. У здоровых людей введение L-аргинина приводит к снижению периферического сосудистого сопротивления, падению артериального давления и рефлекторной тахикардии. Важная роль NO в поддержании артериального давления позволяет предполагать роль нарушения синтеза этой молекулы при гипертонической болезни. Такая точка зрения находит подтверждение в наблюдениях на людях. Например, при гипертонической болезни аналоги аргинина слабее, чем в норме, сужают сосуды, а ацетилхолин слабее их расширяет, что свидетельствует о снижении как базальной, так и стимулированной продукции NO. В отличие от этого, реакция на эндотелийнезависимый вазодилататор нитропуссид при гипертонической болезни остается нормальной. Таким образом, дефект кроется, по-видимому, именно в эндотелиальной продукции NO, а не в нарушении реакции самой гладкомышечной оболочки сосудов на вазоактивные вещества. Механизм нарушения функции эндотелия в данном случае остается неизвестным. Возможно, это связано с окислительным стрессом и ускоренным распадом NO. Антиоксидантная терапия витамином С улучшает эндотелийзависимые сосудорасширяющие влияния.

ЭНДОТЕЛИН

В сосудистом эпителии вырабатывается не только мощный вазодилататор NO, но и очень активный вазоконстрикторный пептид — эндотелин. Обнаружено, по меньшей мере, три пептида, обладающих вазоконстрикторной активностью: эндотелины-1, -2 и -3. Наиболее активный из них, эндотелин-1, образуется из проэндотелина-1 под действием металлопротеиназы (эндотелинпревращающего фермента). Эндотелин-1 связывается с рецепторами гладкомышечной оболочки сосудов, сопряженными с фосфолипазой С. Это приводит к гидролизу фосфоинозитида с образованием инозитолтрифосфата.

При состояниях, характеризующихся вазоконстрикцией (злокачественная артериальная гипертония, сердечная недостаточность, легочная гипертензия, острый канальцевый некроз, вызываемый рентгеноконтрастными веществами, инфаркт миокарда), обнаруживается повышенная активность эндотелина. Редкие эндотелинсекретирующие опухоли — гемангиоэндотелиомы сопровождаются повышением артериального давления. Артериальная гипертония, развивающаяся у больных, получающих циклоспорин, также может быть следствием усиленной продукции эндотелина. Однако роль этого пептида (пептидов) в патогенезе гипертонической болезни остается недоказанной. Блокаторы эндотелиновых рецепторов используются в лечении легочной гипертензии.

КАЛЛИКРЕИН-КИНИНОВАЯ СИСТЕМА

Кинины являются мощными вазодилататорами, образующимися в кровеносных сосудах. Они выщепляются из предшественника (кининогена) под действием фермента калликреина. При гипертонической болезни активность калликреина снижена, что указывает на меньшую продукцию кининов. Поскольку АПФ снижают активность брадикинина, можно предположить, что гипотензивный эффект ингибиторов АПФ отчасти обусловлен повышением уровня этого кинина. Кроме того, повышение чувствительности к инсулину и усиленное поглощение глюкозы тканями, наблюдаемое у больных сахарным диабетом, получающих ингибиторы АПФ, также может быть следствием увеличения уровня кининов, а не снижения продукции ангиотензина II.

ДРУГИЕ ГОРМОНЫ И АУТОКОИДЫ

К вазоактивным гормонам и аутокоидам, участвующим в регуляции артериального давления, относятся также простагландины, вазопрессин, кальцитониноподобный пептид, ПТГ и ПТГ-подобный пептид. Хотя вазопрессин является мощным вазоконстриктором и основным регулятором реабсорбции воды в почках, его роль в патогенезе гипертонической болезни невелика. Кальцитониноподобный пептид обладает сильной сосудорасширяющей активностью. Он вырабатывается в ЦНС и в вегетативных нервах, иннервирующих сосуды. Считается, что этот пептид опосредует гипотензивный эффект кальциевых добавок, назначаемых больным с артериальной гипертонией. ПТГ и ПТГ-подобный

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

пептид при внутривенном введении снижают артериальное давление. Поэтому артериальная гипертония, часто регистрируемая при первичном гиперпаратиреозе, обусловливается, вероятно, другими факторами.

СИМПАТИЧЕСКАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА

В патогенезе гипертонической болезни играет роль повышение активности симпатической нервной системы. Такое повышение может быть связано как с генетическими, так и со средовыми факторами. Повышенная активность симпатической нервной системы обнаруживается не только у больных с гипертонической болезнью (особенно на ее ранних стадиях), но и у детей таких больных с нормальным артериальным давлением. Считается, что в этих случаях из-за нарушения функции барорецепторов отсутствует подавление активности симпатической активности высоким артериальным давлением. Кроме того, активация симпатической нервной системы опосредует, по всей вероятности, и гипертензивный эффект стресса. Механизмы повышения артериального давления под влиянием повышенной активности симпатической нервной системы и катехоламинов включают усиление вазоконстрикции, увеличение минутного объема сердца, активацию ренин-ангиотензиновой системы и реабсорбции Na^+ в почках. Нарушения метаболизма катехоламинов подробно рассматриваются в гл. 12.

ЛИТЕРАТУРА

Chen S-Y et al: Epithelial sodium channel regulated by aldosterone-induced protein sgk. Proc Natl Acad Sci U S A 1999;96:2514. [PMID: 10051674]

Geller DS et al: Activating mineralocorticoid receptor mutation in hypertension exacerbated by pregnancy. Science 2000;289:119. [PMID: 10884226]

Lalioti MD et al: Wnk4 controls blood pressure and potassium homeostasis via regulation of mass and activity of the distal convoluted tubule. Nat Genet 2006;38:1124. [PMID: 16964266]

Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS: Molecular mechanisms of human hypertension. Cell 2001;104:545. [PMID: 11239411]

Pedersen EB: New tools in diagnosing renal artery stenosis. Kidney Int 2000;57:2657. [PMID:10844642]

Radermacher J et al: Use of doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis. N Engl J Med 2001;344:410. [PMID: 11172177]

Safian RD, Textor SC: Renal-artery stenosis. N Engl J Med 2001;344:431. [PMID:11172181]

Schambelan M: Licorice ingestion and blood pressure regulating hormones. Steroids 1994;59:127. [PMID: 8191541]

Shen WT et al: Laparoscopic vs open adrenalectomy for the treatment of primary hyperaldosteronism. Arch Surg 1999;134:628. [PMID: 10367872]

Stowasser M: New perspectives on the role of aldosterone excess in cardiovascular disease. Clin Exp Pharmacol Physiol 2001;28:783. [PMID:11553016]

White PC: Disorders of aldosterone biosynthesis and action. N Engl J Med 1994;331:250. [PMID: 8015573]

Wilson FH et al: Human hypertension caused by mutations in WNK kinases. Science 2001;293:1107. [PMID: 11498583]

Wilson RC et al: Several homozygous mutations in the gene for 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in patients with apparent mineralocorticoid excess. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:3145. [PMID: 7593417]

Young WF Jr et al: Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. Surgery 2004;136:1227. [PMID: 15657580]

Young WF Jr: Minireview: primary aldosteronism—changing concepts in diagnosis and treatment. Endocrinology 2003;144:2208. [PMID:12746276]

Гуморальные проявления злокачественных опухолей 22

Долорес Шобек (Dolores Shoback), Жанет Л. Функ (Janet L. Funk)

Сокращения

АКТГ	адренокортикотропный гормон (кортикотропин)
АПУД	*A*mine *p*recursor *u*ptake and *d*ecarboxylation (система клеток, поглощающих и декарбоксилирующих предшественники аминов)
ВИП	вазоактивный интестинальный пептид
ГР	гормон роста
ЖИП	желудочный ингибиторный пептид
ИЛ	интерлейкин
ИФР	инсулиноподобный фактор роста
ИФР-СБ3	ИФР-связывающий белок 3
КРГ	кортикотропин-рилизинг гормон
КТ	компьютерная томография
ЛГ	лютеинизирующий гормон
МВФГП	матриксный внеклеточный фосфогликопротеин
МРТ	магнитно-резонансная томография
ПЭТ-FДГ	позитронно-эмиссионная томография с F-дезоксиглюкозой
ПНП	предсердный натрийуретический пептид
ПОМК	проопиомеланокортин
ПТГ	паратиреоидный гормон
ПТГПП	ПТГ-подобный пептид
РГГР	рилизинг-гормон гормона роста
СНСАДГ	синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона
ТТГ	тиреотропин
ФНО	фактор некроза опухолей
ФРФ	фактор роста фибробластов
ФСГ	фолликулостимулирующий гормон
ХГЧ	хорионический гонадотропин человека
HTLV-1	вирус Т-клеточного лейкоза человека, тип 1

ЭКТОПИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

В основе представлений об эктопической продукции гормонов лежит тот факт, что полипептидные соединения могут вырабатываться и теми тканями, которые в норме не секретируют их. Вначале считалось, что эктопическая продукция гормонов опухолевыми клетками — явление редкое. Однако с помощью новейших биохимических и молекулярно-биологических методов удалось установить, что синтез пептидных гормонов и транскрипция их генов в клетках опухолей встречается весьма часто. Процессинг гормональных предшественников в этих клетках может протекать по-разному, от чего зависит появление признаков избытка гормонов, а также присутствие в крови и в экстрактах опухолей тех или иных форм и фрагментов гормональных соединений. Тем не менее продукция и секреция опухолями фрагментов или предшественников гормонов наблюдаются гораздо чаще, чем клинические синдромы гормонального избытка.

Опухоль можно считать причиной таких синдромов в тех случаях, когда: 1) она сопровождается эндокринными нарушениями; 2) ее удаление устраняет эти нарушения; 3) в венозной крови, оттекающей от опухоли, уровень гормона выше, чем в питающей ее артериальной крови (артериовенозная разница в содержании гормона); 4) в опухолевой ткани присутствует гормональный белок и его мРНК.

Проявления избытка гормонов могут быть связаны не только с их эктопической секрецией, но и с эктопической экспрессией гормональных рецепторов. Примером этого служит развитие синдрома Кушинга, связанное с беременностью или приемом пищи, которое обусловлено эктопической экспрессией в надпочечниках соответственно рецепторов лютеинизирующего гормона (ЛГ) и желудочного ингибиторного пептида (ЖИП). Имеются и другие примеры эндокринных синдромов, связанных с эктопической экспрессией гормональных рецепторов.

В табл. 22.1 перечислены биологически активные пептиды, которые могут продуцироваться доброкачественными и злокачественными опухолями. Механизмы синтеза, процессинга и секреции пептидных гормонов существуют во всех клетках. Однако ферменты, необходимые для выработки стероидных гормонов [например, кортизола или 1,25-дигидроксивитамина D ($1,25(OH)_2D$)], присутствуют лишь в некоторых из них. Поэтому опухолевая продукция $1,25(OH)_2D$ встречается крайне редко (только в тех случаях, когда злокачественные клетки крови способны гидроксилировать его непосредственный предшественник, 25(OH)D, в 1α-положении). Таким образом, эктопические (чаще всего паранеопластические) гормональные синдромы обычно связаны с избыточной продукцией именно пептидных гормонов. Ниже рассматриваются наиболее распространенные из этих синдромов.

ОПУХОЛИ ИЗ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ КЛЕТОК (КОНЦЕПЦИЯ АПУД-СИСТЕМЫ)

Для объяснения способности эктопической продукции гормонов опухолями неэндокринных тканей была предложена концепция АПУД-системы, согласно которой источником пептидных гормонов являются высокоспециализированные нейроэндокринные клетки (происходящие из нервного гребня), способные синтезировать и запасать биогенные амины. К таким клеткам относятся, например, кальцитонинсекретирующие С-клетки щитовидной железы и хромаффинные клетки мозгового вещества надпочечников. Однако клетки АПУД-системы присутствуют и в других тканях (например, в легких и желудочно-кишечном тракте), и именно они, как считалось, являются источником избыточной продукции гормонов при опухолях этих тканей (например, АКТГ-продуцирующие клетки в легких).

Более глубокое изучение биологии опухолевых клеток расширило представление об этиологии и патогенезе эктопических эндокринных синдромов. Выяснилось, что не все АПУД-клетки происходят из нервного гребня. Некоторые из них имеют энтодермальное происхождение. Больше того, пептидные гормоны часто продуцируются клетками, не принадлежащими к АПУД-системе. Тем не менее опухоли, обусловливающие клинические проявления гиперсекреции гормонов, чаще всего развиваются все же из клеток АПУД-системы. В этих клетках присутствуют все механизмы синтеза пептидных гормонов, их запасания в секреторных гранулах и секреции в плазму.

Таблица 22.1. Эктопическая продукция полипептидных гормонов доброкачественными и злокачественными опухолями и обусловленные ею эндокринные синдромы

Гормон	Синдром
ПТГ-подобный пептид	Гиперкальциемия
Паратиреоидный гормон (редко)	Гиперкальциемия
Антидиуретический гормон	Гипонатриемия
Адренокортикотропный гормон	Синдром Кушинга
Кортикотропин-рилизинг гормон	Синдром Кушинга
Кальцитонин	Отсутствие конкретного синдрома
Рилизинг-гормон гормона роста	Акромегалия
Соматостатин	Отсутствие конкретного синдрома
Панкреатический полипептид	Диарея, нарушения электролитного обмена
Инсулин и инсулиноподобные факторы роста	Гипогликемия
Вазоактивный интестинальный пептид	Диарея
Хорионический гонадотропин человека	У детей: преждевременное половое развитие У мужчин: эректильная дисфункция, гинекомастия У женщин: дисфункциональные маточные кровотечения
Фактор роста фибробластов (ФРФ-23)	Онкогенная остомаляция

ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКАЯ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЯ

Гиперкальциемия — наиболее частый паранеопластический эндокринный синдром. Она наблюдается у 20–30% больных с различными злокачественными опухолями. В подавляющем большинстве (98%) таких случаев симптомы гиперкальциемии проявляются уже в той стадии процесса, когда наличие опухоли не вызывает сомнений, и прогноз в этих случаях очень плохой. Продолжительность жизни многих больных с паранеопластической гиперкальциемией не превышает 6 месяцев.

Патогенез

Основной причиной паранеопластической гиперкальциемии является усиленная резорбция костной ткани. Опухолевые клетки могут активировать остеокласты двояким образом: 1) выделяя гуморальные факторы в кровь (системный гуморальный эффект); 2) продуцируя такие факторы местно (аутокринный или паракринный эффект), что особенно важно в случае костных метастазов. Вопреки ранним представлениям о ведущей роли последнего механизма, в 80% случаев (даже при костных метастазах рака молочной железы) гиперкальциемия обусловливается системным эффектом гуморальных факторов. Важную роль в патогенезе паранеопластической гиперкальциемии может играть и снижение экскреции кальция почками под действием выделяемого опухолью (см. ниже) ПТГ-подобного пептида (ПТГПП) или в результате снижения кровотока в почечных клубочках при нефрогенном несахарном диабете, вызываемом самой гиперкальциемией.

Гуморальные медиаторы

В 1940-х годах Ф. Олбрайт, описавший паранеопластическую гиперкальциемию в отсутствие костных метастазов, предположил, что этот синдром имеет гуморальную причину. Однако фактор, ответственный за его развитие, был идентифицирован только в 1980-х годах. В отличие от большинства других паранеопластических синдромов, связанных с эктопической продукцией известных гормонов, причиной паранеопластической гиперкальциемии в подавляющем большинстве случаев (при плоскоклеточном раке легких, раке молочной железы и раке почек) оказалась избыточная продукция опухолью ранее неизвестного ПТГПП.

N-концевой фрагмент ПТГПП высоко гомологичен ПТГ и связывается с его рецепторами в костях и почках (которые теперь называются рецепторами ПТГ/ПТГПП 1-го типа) с тем же сродством, что и сам ПТГ, и поэтому также вызывает снижение уровня фосфата в сыворотке и увеличение содержания нефрогенного цАМФ. Однако, в отличие от гиперпаратиреоза, уровень $1,25(OH)_2D$ при паранеопластической гиперкальциемии не возрастает, а потеря костной ткани выражена существенно больше. Это может объясняться тормозящим влиянием самой хронической гиперкальциемии на продукцию $1,25(OH)_2D$, а также дополнительным усилением резорбции костей под действием секретируемых опухолью интерлейкинов (ИЛ-1α или ИЛ-6).

Хотя гены ПТГ и ПТГПП происходят от общего предкового гена, функции этих соединений далеко разошлись. ПТГ вырабатывается только в околощитовидных железах и влияет на обмен кальция и фосфора, тогда как ПТГПП продуцируется клетками разных типов и локально действует на многие процессы, не связанные с метаболизмом кальция. Его функции включают: 1) регуляцию энхондрального окостенения в ходе индивидуального развития; 2) стимуляцию роста и дифференцировки молочных желез, кожи и островков поджелудочной железы; 3) расслабление гладких мышц; 4) цитокиноподобные эффекты при воспалении; 5) защиту нервных клеток от токсических влияний и ишемии; 6) трансэпителиальный перенос кальция в плаценте.

Помимо ПТГПП, в патогенезе паранеопластической гиперкальциемии могут играть роль и другие гормоны. Эктопическая секреция ПТГ в качестве причины этого синдрома до сих пор обнаружена только в 8 случаях (при некоторых нейроэндокринных опухолях и мелкоклеточном раке). При различных лимфопролиферативных заболеваниях гиперкальциемия может быть связана с повышением активности 1α-гидроксилазы в кроветворных клетках и усиленной продукцией ими $1,25(OH)_2D$. В некоторых случаях определенную роль, по-видимому, играет и продукция опухолью простагландинов.

Солидные опухоли, сопровождающиеся паранеопластической гиперкальциемией

Паранеопластическую гиперкальциемию чаще всего (в 80% случаев) обнаруживают при таких солидных опухолях, как плоскоклеточный рак легких и рак молочной железы (табл. 22.2). Для других часто встречающихся опухолей (рак толстой кишки,

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

желудка, щитовидной железы, а также мелкоклеточный рак легких) гиперкальциемия нехарактерна. Она редко наблюдается и при раке предстательной железы, который обычно метастазирует в кости.

А. Плоскоклеточные раки

При плоскоклеточных раках паранеопластическая гиперкальциемия развивается более чем в 30% случаев, и чаще всего (даже при наличии костных метастазов) обусловлена гуморальным эффектом продуцируемого опухолью ПТГПП. Гиперкальциемия наблюдается у 25% больных с плоскоклеточным раком легких. Плоскоклеточные раки другой локализации (голова, шея, пищевод, шейка матки, вульва и кожа) также очень часто сопровождаются гиперкальциемией.

Б. Рак почки

Еще одним видом рака, часто сопровождающимся гиперкальциемией, является рак почки. Гиперкальциемия обычно развивается на поздних стадиях заболевания и связана либо с гуморальным эффектом ПТГПП (в 50% случаев), либо с остеолитическим эффектом костных метастазов. В ткани рака почек иммунореактивный ПТГПП обнаруживается в 100% случаев, но гиперкальциемия наблюдается лишь у 3–20% таких больных.

В. Рак молочной железы

Гиперкальциемию обнаруживают у 30% больных с поздними стадиями рака молочной железы, но обычно лишь при наличии костных метастазов. Тем не менее гиперкальциемия в этих случаях имеет гуморальную причину. Повышенный уровень ПТГПП и высокое содержание нефрогенного цАМФ обнаруживаются у 65% таких больных. ПТГПП, очевидно, играет роль в патогенезе гиперкальциемии, даже при наличии костных метастазов рака молочной железы, поскольку в 97% случаев он присутствует в ткани этих метастазов. Местные факторы, выделяемые из костного матрикса под действием метастазов (например, трансформирующий фактор роста β), могут индуцировать экспрессию ПТГПП в клетках метастазов, даже если первичная опухоль не содержит этого пептида. Локальная продукция ПТГПП усиливает активность остеокластов в прилежащих участках кости. Совместно с ПТГПП в очагах костных метастазов действуют, вероятно, и продуцируемые костью цитокины — ИЛ-1α, ИЛ-6 и фактор некроза опухоли (ФНО-α). Тяжелая гиперкальциемия, развивающаяся на поздних стадиях рака молочной железы, является предвестником гибели больных в течение ближайших недель или месяцев.

При лечении рака молочной железы эстрогенами или антиэстрогенами может наблюдаться транзиторная гиперкальциемия, отражающая положительный эффект терапии. Эпизоды транзиторной гиперкальциемии в этих случаях также могут быть связаны с секрецией ПТГПП, поскольку эстрогены и тамоксифен in vitro усиливают его экспрессию клетками рака молочной железы.

Таблица 22.2. Частота и причины паранеопластической гиперкальциемии

Новообразования	Частота	Причина гиперкальциемии	
		Гуморальная	Локальная
Частые солидные опухоли			
Плоскоклеточные (легкие, голова и шея)	25%	ПТГПП	—
Молочная железа	30%	ПТГПП (50–65%)	+ (35–50%)
Почки	2–20%	ПТГПП (50%)	+ (50%)
Частые гемобластозы			
Множественная миелома	30%	ПТГПП (10–30%)	+ (70–90%)
Лейкоз-лимфома (не вызванный HTLV-1)	5–15%	$1,25(OH)_2D$ (50%), ПТГПП (редко)	+ (50%)
Вызванный HTLV-1	65%	ПТГПП	—

Г. Другие солидные опухоли

Гиперкальциемия, хотя и менее часто, сопровождает и другие солидные опухоли. В большинстве случаев ее причиной опять-таки является гуморальный эффект ПТГПП. Это показано для рака яичников, хотя в одном случае такого рака гиперкальциемия была связана с эктопической продукцией опухолью ПТГ. Секретировать ПТГПП могут также рак мочевого пузыря, крупноклеточный рак и аденокарциномы легких и эндокринных желез, а также карциноидные опухоли.

Паранеопластическая гиперкальциемия при гемобластозах (см. табл. 22.2)

А. Множественная миелома

Миеломная болезнь в большинстве случаев сопровождается обширной деструкцией костей. Однако гиперкальциемия (с возможной ремиссией) развивается только у 30% таких больных. Хотя повышенный уровень ПТГПП в плазме находили почти в 30% этих случаев, основной причиной гиперкальциемии при данном гемобластозе считается местная продукция остеолитических факторов. Миеломные клетки костного мозга экспрессируют пептид-1 (активирующий макрофаги), ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6 и ПТГПП, которые активируют соседние остеокласты и, тем самым, стимулируют резорбцию кости. Развитию гиперкальциемии в таких условиях способствует, вероятно, нарушение функции почек из-за фильтрации белка Бенс-Джонса (фрагментов легких цепей IgG).

Б. Лимфомы и лейкозы

Гиперкальциемию находят почти у 15% больных с лимфомами, главным образом — в случаях поражения костей. Если не считать Т-клеточного лейкоза взрослых или лимфомы, вызываемых вирусом HTLV-1 (см. ниже), то примерно в половине случаев гиперкальциемия, ассоциированная с лимфомой (как и с миеломной болезнью), обусловлена прямым остеолитическим эффектом опухолевых факторов. В остальных случаях гиперкальциемия является следствием гуморального эффекта $1,25(OH)_2D$, выделяемого опухолевыми клетками. В основе этого явления лежит тот же механизм, что и при гранулематозных заболеваниях, т. е. 1α-гидроксилирование 25(OH)D, вырабатываемого в коже или поступающего с пищей. Гиперпродукция $1,25(OH)_2D$ приводит к повышению всасывания кальция в кишечнике и к усилению резорбции костной ткани. Причины гиперкальциемии при Т-клеточном лейкозе взрослых или лимфоме, вызываемых вирусом HTLV-1, могут быть разными. Среди таких больных гиперкальциемия наблюдается в 2/3 случаев, плохо поддается лечению и связана с продукцией опухолевыми клетками ПТГПП. Синтез этого пептида индуцируется вирусным трансактиватором (Tax). Гуморальный эффект ПТГПП лежит также в основе гиперкальциемии при неходжкинских лимфомах (особенно В-клеточных), остром лимфобластном лейкозе и бластных кризах хронического миелолейкоза.

Диагностика

Диагностика гиперкальциемии подробно обсуждалась в гл. 19. Более чем в 90% случаев ее причиной являются первичный гиперпаратиреоз или паранеопластический синдром. Поскольку первичный гиперпаратиреоз встречается гораздо чаще, его следует подозревать в качестве причины гиперкальциемии у всех больных с онкологическими заболеваниями (что требует определения интактного ПТГ иммунорадиометрическими методами двойных антител). При паранеопластической гиперкальциемии и нормальной функции почек уровень ПТГ должен быть сниженным. Дальнейшие исследования зависят от типа опухоли. В большинстве случаев паранеопластической гиперкальциемии, ассоциированной с солидными опухолями и Т-клеточной лимфомой, вызванной вирусом HTLV-1, повышен уровень ПТГПП. У всех больных с гиперкальциемией, сопутствующей лимфомам, следует определять концентрацию $1,25(OH)_2D$.

Лечение

Лечение гиперкальциемии также подробно рассматривается в гл. 19. Поскольку во всех случаях паранеопластической гиперкальциемии центральную роль играет усиление резорбции костной ткани, основным средством лечения должны быть дифосфонаты. Недавние исследования позволяют считать, что дифосфонаты препятствуют и развитию костных метастазов, действуя либо прямо (антипролиферативный эффект), либо косвенно (антиангиогенный эффект). В настоящее время эти данные проходят клиническую проверку. Начата также вторая фаза клинической оценки эффективности моноклональных антител, нейтрализующих ПТГПП или блокирующих активатор рецепторов остеокластов RANKL (см. гл. 19). В лечении паранеопластической

гиперкальциемии при множественной миеломе и лимфоме применяются и глюкокортикоиды.

ЭКТОПИЧЕСКИЙ СИНДРОМ КУШИНГА

Предшественник АКТГ проопиомеланокортин (ПОМК) продуцируется многими злокачественными опухолями, но обычно в них отсутствуют ферменты, превращающие ПОМК в биологически активный АКТГ. Количество АКТГ, достаточное для развития синдрома Кушинга, секретируется лишь небольшим числом таких опухолей. Вначале эктопический синдром Кушинга находили при опухолях только эндокринных тканей (островковоклеточном раке поджелудочной железы или феохромоцитоме), но в дальнейшем было установлено, что этот синдром может сопутствовать разным опухолям.

Эктопический АКТГ-синдром был описан в начале 1960-х годов Грантом Лиддлом и сотр. у больных со злокачественными опухолями (овсяноклеточным или мелкоклеточным раком легких). Позднее этот синдром был обнаружен и при доброкачественных опухолях (особенно карциноиде). Такие опухоли могут оставаться скрытыми месяцами и даже годами. Постепенное развитие признаков синдрома Кушинга и относительно слабые биохимические изменения значительно затрудняют дифференциальную диагностику. Опухоли могут продуцировать и кортикотропин-рилизинг гормон (КРГ), и в таких случаях паранеопластический синдром Кушинга еще труднее отличить от гипофизарной болезни Кушинга. Некоторые опухоли секретируют КРГ вместе с АКТГ. Эктопическую продукцию КРГ находили при карциноиде бронхов, медуллярном раке щитовидной железы и метастазирующем раке предстательной железы.

Дифференциальная диагностика

Синдром Кушинга (признаки и симптомы, обусловленные неконтролируемой продукцией глюкокортикоидов) может иметь разные причины, выяснение которых необходимо для успешного лечения. Его причины включают гиперсекрецию АКТГ гипофизом (болезнь Кушинга), опухоли надпочечников (или АКТГ-независимый синдром Кушинга) и эктопический АКТГ-синдром. У 50–80% больных проявления синдрома Кушинга обусловлены патологическим процессом в гипофизе, у 5–30% — аденомами (и очень редко раком) надпочечников и у 10–20% — эктопической секрецией АКТГ.

Эктопическим АКТГ-синдромом могут сопровождаться самые разные опухоли (табл. 22.3). В первых классических описаниях этого синдрома преобладали злокачественные опухоли, особенно мелкоклеточный рак легких. Однако большинство случаев эктопического АКТГ-синдрома связано с доброкачественными опухолями, в том числе с микрокарциноидом легких, которые крайне трудно обнаружить.

Таблица 22.3. Опухоли, сопровождающиеся эктопическим АКТГ-синдромом[1]

Легкие
Рак легких, особенно мелкоклеточный, аденома бронхов или карциноид
Поджелудочная железа
Цистаденома, рак, карциноид, а также островковоклеточные аденома и рак
Тимус
Рак, карциноид
Другие эндокринные ткани
Феохромоцитома
Медуллярный рак щитовидной железы
Карциноидные опухоли желудочно-кишечного тракта
Прочие
Аденокарцинома неясного происхождения
Гемобластозы
Рак печени, предстательной железы, молочной железы; меланома, плазмоцитома

[1] *Wajchentberg B.L. et al.:* Ectopic adrenocorticotropic hormone syndrome. Endocr Rev. 1994; 15: 752. Модифицировано с разрешения.

Диагноз синдрома Кушинга устанавливают на основании клинических признаков и подтверждают биохимическими данными: значительным повышением уровня свободного кортизола в суточной моче и отсутствием его снижения в плазме после ночной супрессивной пробы с 1 мг дексаметазона (см. гл. 20). Обнаружив повышенную концентрацию кортизола, необходимо определять уровень АКТГ в плазме. При классических формах эктопического АКТГ-синдрома (обычно у больных со злокачественными опухолями легких) уровень АКТГ существенно повышен. Однако результаты его определения при медленно растущих доброкачественных опухолях и при гипофизарной болезни Кушинга перекрываются, что требует углубленных дифференциально-диагностических биохимических исследований. При клинически явных

опухолях уровень АКТГ, определяемый радиоиммунологическим методом, обычно особенно высок [390–2300 пг/мл (87–511 пмоль/л)]. У больных же со скрытыми опухолями он практически не отличается от такового при гипофизарной болезни Кушинга [42–428 пг/мл (9,3–95 пмоль/л)]. Уровень АКТГ в плазме выше 200 пг/мл (44,4 пмоль/л), как правило, указывает на эктопический АКТГ-синдром. Однако и в таких случаях необходима визуализация опухоли.

После обнаружения повышенных уровней кортизола и АКТГ исследуют степень подавляемости АКТГ экзогенными глюкокортикоидами. При классической болезни Кушинга дексаметазон обычно снижает содержание АКТГ и кортизола. Однако опухоли, сопровождающиеся эктопическим АКТГ-синдромом, как правило, не реагируют на относительно небольшую дозу дексаметазона. В таких случаях проводят супрессивную пробу с высокой дозой дексаметазона. Дексаметазон вводят либо по 2 мг каждые 6 часов на протяжении 2 суток (с измерением свободного кортизола в моче или уровня кортизола в плазме на следующий день), либо в дозе 8 мг накануне вечером (с определением кортизола в плазме в 8 часов утра). В обоих случаях при болезни Кушинга содержание свободного кортизола в моче и его концентрация в плазме должны снижаться не менее чем вдвое. Однако то же наблюдается и у 15–33% больных с эктопическим АКТГ-синдромом (ложноположительные результаты). Кроме того, у 10–25% больных с болезнью Кушинга исследуемые показатели снижаются в меньшей степени (ложноотрицательные результаты). Ночная проба, по-видимому, более специфична и точна, чем классическая двухдневная проба.

При болезни Кушинга гипофизарные кортикотрофы сохраняют чувствительность к КРГ, тогда как при эктопической секреции АКТГ или надпочечниковом генезе гиперкортицизма уровень АКТГ при введении КРГ практически не возрастает. Проба считается положительной, если уровень АКТГ в плазме увеличивается не менее чем на 50%, а концентрация кортизола в периферической крови — не менее чем на 20%. Возрастание уровня АКТГ на 100% и кортизола более чем на 50%, практически исключает диагноз эктопического АКТГ-синдрома. Однако и в таких случаях почти у 10% больных обнаруживаются ложноположительные и ложноотрицательные результаты этой пробы. Кроме того, ложноположительные результаты наблюдались при секреции опухолями КРГ, что приводило к ошибочному диагнозу гипофизарной болезни Кушинга.

В силу этих причин многие клиники предпочитают определять АКТГ в крови из нижнего каменистого синуса (куда попадает кровь, оттекающая от гипофиза) до и после введения КРГ, и именно такая проба считается в настоящее время золотым стандартом. Кровь берут одновременно из каменистого синуса и из периферической вены, и рассчитывают отношение уровней АКТГ в плазме из этих источников. При болезни Кушинга это отношение исходно должно быть не меньше 2,0, а после введения КРГ — не меньше 3,0. При эктопическом АКТГ-синдроме оно исходно, как правило, меньше 2,0 и после введения КРГ не возрастает. В редких случаях эктопического КРГ-синдрома исходное отношение может равняться 2,0. Стимуляционная проба с КРГ позволяет различить эктопическую и гипофизарную продукцию АКТГ почти в 100% случаев. Как правило, перед лучевыми исследованиями пытаются установить биохимический диагноз, сочетая различные пробы.

Более чем у 70% больных с эктопическим АКТГ-синдромом секретируются и такие пептидные опухолевые маркеры, как раково-эмбриональный антиген, соматостатин, кальцитонин, гастрин, глюкагон, ВИП, бомбезин, панкреатический полипептид, альфа-фетопротеин и многие другие. Секреция этих соединений указывает на внегипофизарный источник АКТГ. Однако, учитывая разнообразие таких пептидов и высокую стоимость их определения, соответствующие исследования при подозрении на эктопический АКТГ-синдром вряд ли оправданы.

Выяснение локализации опухолей, ответственных за развитие этого синдрома, обычно начинают с рентгенографии грудной клетки, которая часто позволяет обнаружить мелкоклеточный рак легких. С другой стороны, карциноид бронхов при таком исследовании обнаружить трудно. Иногда опухоль выявляется лишь через 4–5 лет после появления признаков синдрома Кушинга. Во всех случаях следует проводить КТ грудной клетки (при которой можно обнаружить карциноид тимуса). С помощью КТ живота можно подтвердить двустороннее увеличение надпочечников (непременное проявление гиперсекреции АКТГ) и выявить другие опухоли (например, феохромоцитому и островковоклеточную опухоль поджелудочной железы), которые могут быть причиной эктопического АКТГ-синдрома.

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

При использовании лучевых методов необходимо иметь в виду, что обнаружение микроаденомы гипофиза с помощью МРТ не исключает эктопический АКТГ-синдром, так как такие микроаденомы случайно выявляются и у 10–20% здоровых людей (см. гл. 5).

Почти 80% опухолей, эктопически продуцирующих АКТГ, экспрессируют рецепторы соматостатина, и поэтому важную роль в их выявлении может играть сканирование с октреотидом. Сканирование с ^{123}I- или ^{111}In-октреотидом позволяет обнаружить медуллярный рак щитовидной железы, мелкоклеточный рак легких, островковоклеточные опухоли, феохромоцитомы и другие опухоли.

При эктопическом АКТГ-синдроме (доказанном с помощью катетеризации нижнего каменистого синуса) позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F-дезоксиглюкозой (ПЭТ-ФДГ) не имеет преимуществ перед КТ или МРТ. Однако сканирование с аналогом соматостатина [^{111}In-диэтилентриаминпентацетат-D-Фен-пентреотидом (ОктреСкан)] в сочетании с КТ или МРТ обладает в этом отношении более высокой чувствительностью.

Клинические проявления

Синдром Кушинга проявляется ожирением по мужскому типу, отложением жира на лице (лунообразное лицо), затылке и в области плечевого пояса (бычий горб), фиолетовыми стриями, артериальной гипертонией, утомляемостью, нарушением толерантности к глюкозе, остеопенией, мышечной слабостью, кровоточивостью, депрессией, гирсутизмом и отеками. При эктопическом АКТГ-синдроме в зависимости от типа опухоли могут иметь место как все эти признаки, так и некоторые из них. Иногда они вообще отсутствуют. Действительно, при первых описаниях этого синдрома подчеркивались такие его проявления, как миопатия, потеря веса и нарушения электролитного обмена, а не классические признаки медленно развивающейся болезни Кушинга. Гиперпигментация также более характерна для эктопического АКТГ-синдрома, чем для болезни Кушинга. Избыток кортизола у пожилых мужчин чаще обусловливается эктопическим АКТГ-синдромом, тогда как у женщин молодого и среднего возраста он в большем проценте случаев связан с АКТГ-продуцирующими аденомами гипофиза. Типичными проявлениями эктопического АКТГ-синдрома являются нарушение толерантности к глюкозе (или явный сахарный диабет) и гипокалиемический алкалоз. У таких больных уровень кортизола обычно повышен в очень значительной степени, и поэтому они подвержены различным оппортунистическим инфекциям (часто грибковым).

Медленно развивающиеся и скрытые АКТГ-продуцирующие опухоли могут иметь точно такие же проявления, что и классическая болезнь Кушинга, что значительно затрудняет дифференциальную диагностику этих состояний.

Все чаще обнаруживаются случаи, при которых причиной повышения уровня кортизола (и классических проявлений синдрома Кушинга) является *эктопическая экспрессия рецепторов* других гормонов на клетках коркового вещества надпочечников. Синдром Кушинга при этом оказывается АКТГ-независимым, так как секрецию глюкокортикоидов стимулируют другие гормоны. В основе таких случаев лежат мутации генов с «приобретением функции» (gain of function), обусловливающие конститутивную активацию рецепторов, сопряженных с G-белком. Описана эктопическая экспрессия рецепторов ЖИП, вазопрессина (V_2 и V_3), серотонина (5-HT_7) и β-адренорецепторов. К усиленной секреции кортизола приводит также повышение активности или увеличение количества эутопических рецепторов серотонина (5-HT_4), ЛГ и вазопрессина (V_1) на клетках коркового вещества надпочечников. При эктопической экспрессии рецепторов ЖИП гиперсекрецию кортизола вызывает прием пищи. Экспрессия рецепторов ЛГ в надпочечниках сопровождается макроузелковой гиперплазией этих желез. При беременности у таких больных наблюдаются легкие кушингоидные черты, а после менопаузы постепенно развивается явный синдром Кушинга. Важно подчеркнуть, что у многих больных с синдромом Кушинга, опосредованном эктопическими или эутопическими рецепторами других гормонов, имеет место макроузелковая гиперплазия надпочечников.

СИНДРОМ НЕАДЕКВАТНОЙ СЕКРЕЦИИ АНТИДИУРЕТИЧЕСКОГО ГОРМОНА (СНСАДГ)

СНСАДГ характеризуется задержкой воды в организме, что приводит к выделению гипертонической мочи на фоне гипонатриемии. Этот синдром может иметь множество различных причин (табл. 22.4).

Таблица 22.4. Причины СНСАДГ[1]

Опухоли
Мелкоклеточный рак легких
Плоскоклеточный рак легких
Рак тканей головы и шеи
Рак двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы, мочеточников, предстательной железы, матки и носоглотки
Мезотелиома
Тимома
Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина)
Лейкозы
Нарушения центральной нервной системы
Опухоли головного мозга (первичные и метастазы)
Абсцессы головного мозга
Субдуральные и субарахноидальные кровоизлияния
Менингит, энцефалит
Системная красная волчанка
Демиелинизирующие процессы
Травмы головы
Острая перемежающаяся порфирия
Синдром Гийена–Барре
Повреждения спинного мозга
Повреждение ножки гипофиза
Транссфеноидальная аденомэктомия
Гидроцефалия
Лекарственные средства
Никотин, фенотиазины, трициклические антидепрессанты, нестероидные противовоспалительные средства, циклофосфамид, винкристин, хлорпропамид, колхицин, селективные ингибиторы обратногозахвата серотонина (сертралин, флуоксетин), азитромицин, тиазидные диуретики
Заболевания легких
Туберкулез
Грибковая, бактериальная, вирусная, микоплазменная пневмония
Эмпиема, абсцесс легких
Хроническая обструктивная болезнь легких

[1] *Verbalis J.G.:* Disorders of body water homeostasis. Best Pract Res Clin Endo Metab. 2003; 17: 471. Модифицировано с разрешения.

Этиология и патогенез

Одной из самых частых причин СНСАДГ являются опухоли. Еще в 1957 г. была обнаружена связь этого синдрома с бронхогенным раком, особенно мелкоклеточным. На долю этого рака приходится 80% опухолей легких, сопровождающихся СНСАДГ. Большинство таких опухолей, даже в отсутствие клинических проявлений синдрома, окрашивается антителами к АДГ. К другим опухолям, ассоциирующимся с СНСАДГ (не считая перечисленных в табл. 22.4), относятся рак молочной и поджелудочной железы, а также тимуса. Эти опухоли, как правило, продуцируют не только вазопрессин, но и окситоцин и нейрофизин.

Опухоли секретируют АДГ независимо от осмоляльности сыворотки, что препятствует выделению свободной воды с мочой. Во многих таких опухолях присутствует также мРНК предсердного натрийуретического пептида (ПНП). Поэтому гипонатриемия в этих случаях может быть следствием секреции ПНП, а не только вазопрессина.

Клинические и лабораторные данные

СНСАДГ — самая частая причина гипонатриемии у госпитализированных больных. Симптомы зависят от степени и длительности гипонатриемии, включают утомляемость, головную боль, тошноту и отсутствие аппетита и могут прогрессировать до помрачения сознания, судорог и комы (вплоть до смерти). Задержка воды в организме часто проявляется прибавкой веса, но отеки отсутствуют. Симптомы обычно возникают лишь при падении концентрации натрия в сыворотке ниже 125 мэкв/л, и их тяжесть коррелирует со степенью гипонатриемии.

Гипонатриемия при СНСАДГ сопровождается снижением осмоляльности сыворотки, неполным разведением мочи и присутствием в ней натрия. Клиническая диагностика этого синдрома требует исключения патологии почек, надпочечников и щитовидной железы, а также цирроза печени и застойной сердечной недостаточности. Уровень натрия в моче обычно повышен, а содержание азота мочевины в моче, как и мочевой кислоты в сыворотке, как правило, снижено. Необходимость в определении концентрации вазопрессина возникает редко. Проба с водной нагрузкой у таких больных опасна, так как из-за нарушенной способности выделения свободной воды может вызвать водную интоксикацию. После установления диагноза СНСАДГ следует рассмотреть все его возможные причины (см. табл. 22.4).

Основу терапии составляют ограничение жидкости и применение демеклоциклина. При снижении концентрации натрия в сыворотке до опасного уровня и появлении острых симптомов терапией выбора является инфузия гипертонического солевого

раствора и введение петлевых диуретиков (например, фуросемида). Удаление опухоли во многих случаях устраняет проявления СНСАДГ. В будущем должна появиться возможность лечения тяжелой гипонатриемии антагонистами вазопрессина.

ГИПОГЛИКЕМИЯ И ВНЕПАНКРЕАТИЧЕСКИЕ ОПУХОЛИ

Опухоли, вызывающие гипогликемию (особенно исходящие не из островков поджелудочной железы), встречаются весьма редко. Они обычно имеют мезенхимальное происхождение и крупные размеры, локализуются в грудной клетке или животе и могут быть как злокачественными, так и доброкачественными (фибромы, фибросаркомы, мезотелиомы, гемангиоперицитомы и рак коры надпочечников). Основным клиническим признаком является гипогликемия натощак. Дифференциальная диагностика и клинические проявления этого синдрома подробно обсуждаются в главе 9.

Гипогликемия в таких случаях может иметь разные причины: усиленное потребление глюкозы (что характерно для крупных опухолей), эктопическую или избыточную секрецию инсулина или ИФР-II и ИФР-связывающих белков (ИФР-СБ), а также нарушенную продукцию контррегуляторных гормонов (например, ГР). Типичные признаки этого синдрома включают повышенный уровень ИФР-II, сниженные концентрации инсулина, С-пептида, проинсулина, ИФР-I и ГР. Низкий уровень ГР объясняется, по-видимому, тормозящим его секрецию (как и секрецию глюкагона) действием ИФР-II по механизму отрицательной обратной связи. Продукция внепанкреатическими опухолями настоящего инсулина наблюдалась лишь в очень редких случаях. У больных с паранеопластической гипогликемией могут иметь место все характерные для гипогликемии натощак симптомы и признаки: потливость, чувство острого голода, тревога, нарушение сознания, зрения и поведения. Жалобы часто неопределенные и неспецифичные, и при первом визите к врачу трудно заподозрить истинную причину заболевания.

В литературе имеется лишь несколько описаний подробно исследованных случаев внепанкреатических опухолей, сопровождающихся гипогликемией. В 1981 г. Даулей (Daughaday) и сотр. предположили, что фактором, ответственным за развитие гипогликемии, в таких случаях является ИФР-II, причем (как было показано в дальнейшем) с большей, чем в норме, молекулярной массой (11–18 кДа против 7,7 кДа). Предположение об избытке такого «большого ИФР-II» у больных было сделано на том основании, что в опухоли присутствовало огромное количество этого вещества, но отсутствовали механизмы его нормального процессинга. В норме ИФР-II вырабатывается в печени; в крови он связывается преимущественно с ИФР-СБ3 и образует чувствительную к кислотам субъединицу тройного комплекса. ИФР-II печеночного происхождения не вызывает гипогликемию, так как, находясь в составе этого комплекса, не взаимодействует с инсулиновыми рецепторами. ИФР-II опухолевого происхождения, по-видимому, не включается в этот макромолекулярный комплекс (150 кДа), оставаясь в связи с ИФР-СБ3. В такой форме он проникает через стенку капилляров и может взаимодействовать с рецепторами инсулина. Кроме того, в сыворотке больных с паранеопластической гипогликемией уровень свободного ИФР-II превышает норму в 10–20 раз. Таким образом, гипогликемический эффект ИФР-II в таких случаях имеет двоякий механизм.

Лечение сводится к хирургическому уменьшению массы опухоли. При доброкачественных опухолях это может привести к полному излечению больного. Дополнительно используют и лучевую терапию. Перед операцией часто возникает необходимость в длительных инфузиях глюкозы. Для быстрого повышения уровня глюкозы можно вводить глюкагон. В отдельных случаях эффективно лечение диазоксидом. Глюкокортикоиды, помимо того что усиливают глюконеогенез, могут снижать уровень ИФР-II в крови. Позднее для купирования гипогликемии у таких больных с успехом применяли рекомбинантный ГР человека. ГР увеличивает продукцию ИФР-СБ3 и, тем самым, снижает концентрацию свободного ИФР-II. Большие размеры опухоли к моменту диагностики ухудшают прогноз.

ДРУГИЕ ГОРМОНЫ, СЕКРЕТИРУЕМЫЕ ОПУХОЛЯМИ

1. Рилизинг-гормон гормона роста и гормон роста

Эктопическая секреция РГГР была впервые описана в 1974 г. В экстрактах опухолей, эктопически продуцирующих этот пептид, присутствуют несколько биологически активных его форм.

В случаях избыточной опухолевой продукции РГГР развивается акромегалия (см. гл. 5). Более 90% случаев акромегалии обусловлены опухолью гипофиза. При акромегалии, связанной с эктопической продукцией РГГР, повышены уровни ГР и ИФР-I в сыворотке. Повышена и концентрация самого РГГР, что имеет важнейшее диагностическое значение. Для эктопической секреции РГГР характерна не аденома, а гиперплазия соматотрофных клеток гипофиза.

В редких случаях источником избыточной продукции РГГР и причиной акромегалии являются опухоли гипоталамуса (гамартомы, ганглионевромы, ганглиоцитомы). Поскольку гипоталамус и в норме продуцирует РГГР, эти случаи не относят к его эктопической секреции. Синдром эктопической секреции РГГР (лежащий в основе примерно 1% случаев акромегалии) диагностируют у больных с опухолями, локализующимися вне гипоталамуса, чаще всего при карциноиде легких, желудочно-кишечного тракта, тимуса и островков поджелудочной железы. Причиной этого синдрома могут быть также феохромоцитомы, параганглиомы, аденокарцинома легких, нейроэндокринные опухоли и аденомы гипофиза. В последнем случае клетки аденомы иммуноцитохимически окрашиваются не только на ГР, но и РГГР; повышен и уровень РГГР в плазме. Следовательно, у таких больных секреция ГР регулируется аутокринным и паракринным путем.

Многие опухоли, ответственные за эктопический РГГР-синдром, являются доброкачественными, и если они локализованы вне гипофиза или гипоталамуса, то часто долго не диагностируются. Первым указанием на паранеопластическую природу акромегалии могут быть симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта и легких. Динамические исследования позволяют исключить гипофизарный генез акромегалии. При опухолях, секретирующих избыточные количества РГГР, уровень ГР может возрастать при введении ТРГ или глюкозы, и чаще обнаруживается повышенный уровень пролактина, чем при классических ГР-секретирующих аденомах гипофиза. Однако ни один из этих признаков не позволяет с определенностью диагностировать эктопический РГГР-синдром (поскольку все они наблюдаются и при ГР-секретирующих аденомах гипофиза).

Опухоли в груди или средостении часто обнаруживаются при рентгенографии и КТ. В случае абдоминальных опухолей может потребоваться эндоскопическое УЗИ или МРТ. Поскольку в таких опухолях нередко присутствуют рецепторы соматостатина, диагностически полезным может оказаться и сканирование с октреотидом. Учитывая малую частоту эктопического РГГР-синдрома среди больных с акромегалией, определять РГГР целесообразно лишь при атипических проявлениях акромегалии. При обнаружении повышенного его уровня необходимы тщательные исследования для выявления источника этого пептида.

Имеются редкие сообщения об эктопической продукции и ГР злокачественными опухолями, расположенными вне гипоталамо-гипофизарной системы. Акромегалия в таких случаях наблюдалась при островковоклеточной опухоли поджелудочной железы и неходжскинской лимфоме.

2. Кальцитонин

Кальцитонин или его предшественники синтезируются 10–30% злокачественных опухолей. Избыток кальцитонина не имеет клинических проявлений, но по динамике его уровня можно судить о реакции больного на лечение.

Помимо медуллярного рака щитовидной железы (см. гл. 18 и 23), секретирующего большие количества кальцитонина, секреция этого гормона чаще всего отмечалась при мелкоклеточном раке и карциноиде легких. Другие первичные опухоли легких (например, крупноклеточный рак), которые при морфологическом исследовании обнаруживают сходство с нейроэндокринными, также могут продуцировать кальцитонин. Он секретируется и нейроэндокринными клетками опухолей поджелудочной железы, которые продуцируют соматостатин и ВИП. Примерно 50% больных с такими опухолями страдают диареей. Многие из этих опухолей метастазируют в печень. В некоторых случаях резекция опухоли устраняет диарею.

3. Гонадотропины

Гонадотропины состоят из двух субъединиц — α и β. Тиреотропин (ТТГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон и хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) содержат одинаковые α-субъединицы. Первые три этих гормона вырабатываются в гипофизе, а четвертый (ХГЧ) — является продуктом синцитиотрофобласта плаценты. ХГЧ экспрессируется практически во всех тканях, но в норме значительные его количества появляются в крови только при беременности. Опухоли из клеток трофобласта (пузырный занос, хориокарциномы гонад и других органов) часто

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

секретируют большие количества ХГЧ. Секреция ХГЧ опухолями трофобласта не может считаться эктопической, так как эти клетки и в норме продуцируют этот гормон. Эктопическая же продукция ХГЧ (в количествах, достаточных для возрастания его уровня в крови) наблюдалась при опухолях яичников, предстательной железы и яичек (семиномах), пинеаломах, раке легких (особенно мелкоклеточном), толстой кишки, поджелудочной железы, пищевода, молочной железы, мочевого пузыря, меланомах и гепатобластомах. Гистологический анализ многих легочных новообразований показал, что α-субъединица чаще продуцируется теми из них, которые содержат более дифференцированные нейроэндокринные клетки (мелкоклеточный рак и карциноид). Экспрессия β-субъединицы ХГЧ, напротив, чаще имеет место в менее дифференцированных клетках опухолей трофобласта и других тканей и сопряжена с худшим прогнозом. Клинические признаки избыточной секреции ХГЧ зависят от возраста и пола больных. Например, злокачественная гепатобластома или тератома эпифиза у детей может приводить к преждевременному половому развитию. У женщин наблюдаются дисфункциональные маточные кровотечения, а у мужчин — признаки гипогонадизма с импотенцией и гинекомастией. ХГЧ в высоких концентрациях может стимулировать щитовидную железу и вызывать гипертиреоз.

Гиперсекрецию ХГЧ лучше всего отражает содержание его β-субъединицы (отличающей его от других гликопротеиновых гормонов). Для ее определения используют высокоспецифические радиоиммунологические или иммунофлуоресцентные методы. На уровень ХГЧ можно ориентироваться как при постановке диагноза, так и при оценке активности опухоли. В отличие от ХГЧ, эктопическая продукция ФСГ и ЛГ встречается крайне редко.

ОНКОГЕННАЯ ОСТЕОМАЛЯЦИЯ

Этиология и клинические проявления

Синдром онкогенной остеомаляции наблюдался при некоторых опухолях мезенхимального происхождения и в редких случаях рака предстательной железы. У больных отмечалась гипофосфатемия с потерей фосфата через почки и низкий уровень $1,25(OH)_2D$ в сыворотке. Активность щелочной фосфатазы, отражающая скорость обмена костной ткани, часто была повышенной. Уровень кальция, как правило, оставался нормальным, хотя концентрация ПТГ в отдельных случаях возрастала. Гипофосфатемия при этом синдроме обусловлена снижением реабсорбции фосфата (из-за дисфункции проксимальных почечных канальцев) и иногда сопровождается глюкозурией и аминоацидурией. Клинические проявления синдрома включают боли в костях, слабость проксимальных мышц, переломы, боли в пояснице, утиную походку и прогрессирующее истощение. Диагноз часто поставить трудно, так как опухоль может иметь очень небольшие размеры и не поддаваться визуализации. Дефицит фосфата и низкий уровень $1,25(OH)_2D$ приводят к нарушению минерализации костей и остеомаляции, причина которой годами может оставаться невыясненной. О гуморальной причине этого синдрома свидетельствует нормализация биохимических показателей и обмена костной ткани после удаления опухоли.

Патоморфология и патогенез

Опухоли, вызывающие остеомаляцию, обычно имеют малые размеры и растут медленно. Необычная гистология таких опухолей и их локализация в неожиданных местах позволили Вейсу (Weiss) и сотр. называть их «странными опухолями в странных местах». Эти новообразования могут локализоваться в нижних конечностях (45% случаев), голове и шее (27%) и верхних конечностях (17%). Среди опухолей головы и шеи, сопровождавшихся онкогенной остеомаляцией, 57% локализовались в носовых раковинах и 20% — в области нижней челюсти. Диагностика таких опухолей требует тщательного физикального исследования больных и КТ черепа, грудной и брюшной полости. В ряде случаев при локализации опухолей в костях их удавалось обнаружить с помощью МРТ или сканирования с ^{111}In-октреотидом.

Большинство опухолей, вызывающих данный синдром, доброкачественны, но описаны случаи онкогенной остеомаляции и при злокачественных новообразованиях. Они могут представлять собой гемангиомы, гемангиоперицитомы, ангиосаркомы, хондросаркомы, рак предстательной железы, шванномы, нейроэндокринные и мезенхимальные опухоли. Многие из них гистологически классифицируются как опухоли соединительной ткани смешанного строения. Они часто локализуются в костях и характеризуются присутствием гигантских клеток, сходных с остеокластами, клеток стромы и множества кровеносных сосудов. Из-за их медленного роста диагноз обычно устанавливается поздно.

Во многих случаях эти опухоли продуцируют фактор роста фибробластов (ФРФ)-23, играющий роль в нормальном обмене фосфата (см. гл. 19); гиперпродукция именно этого белка является основной причиной онкогенной остеомаляции. Нормализация биохимических признаков остеомаляции и состояния костей после резекции опухоли происходит на фоне падения уровня ФРФ-23. Однако патогенез данного синдрома связан с экспрессией и других генов в опухолевой ткани, в частности тех, которые кодируют матриксный внеклеточный фосфогликопротеин (МВФГП) и frizzled-подобный белок-4 (FRP4). Действует ли ФРФ-23 самостоятельно или в сочетании с этими факторами, остается неясным.

Уже давно отмечено сходство остеогенной остеомаляции с X-сцепленным гипофосфатемическим рахитом, который наследуется как доминантный признак и проявляется рахитом или остеомаляцией, гипофосфатемией, низким уровнем $1,25(OH)_2D$ и повышенной концентрацией ФРФ-23. Однако эти состояния имеют и ряд различий. Одно из них заключается в более высоком уровне $1,25(OH)_2D$ при X-сцепленном гипофосфатемическом рахите, чем при онкогенной остеомаляции. Кроме того, при X-сцепленном гипофосфатемическом рахите наблюдается остеосклероз и обызвествление сухожилий и связок.

Это состояние обусловлено нарушением синтеза или функции продукта гена *PEX* — белка (PHEX), гомологичного нейтральным мембранным эндопептидазам. Считается, что PHEX активирует присутствующий в крови фактор «фосфатонин», который участвует в регуляции метаболизма фосфата, блокируя его реабсорбцию в почках. Показано, что ФРФ-23 угнетает поглощение фосфата почечными клетками. Кроме того, PHEX, по-видимому, стабилизирует МВФГП. Таким образом, многие детали патогенеза онкогенной остеомаляции и X-сцепленного гипофосфатемического рахита остаются невыясненными.

КИШЕЧНЫЕ ГОРМОНЫ

Пептидный гормон ВИП участвует в регуляции активности, дифференцировки и жизнедеятельности нейронов, особенно симпатической нервной системы. Он вырабатывается и секретируется многими опухолями неэндокринных и нейроэндокринных тканей. Островковоклеточные опухоли поджелудочной железы, продуцирующие большие количества ВИП (ВИПомы), встречаются достаточно редко, но вызывают тяжелый синдром, проявляющийся диареей, ахлоргидрией и гипокалиемией (синдром Вернера–Моррисона, или «панкреатической холеры»). ВИП может секретироваться также другими опухолями (раком легких, карциноидом, феохромоцитомой, медуллярным раком щитовидной железы и аденокарциномой толстой кишки). Предполагается, что он функционирует в качестве аутокринного регулятора роста и функций клеток.

ЛИТЕРАТУРА

Общие вопросы

DeLellis R, Xia L: Paraneoplastic endocrine syndromes: a review. Endocr Pathol 2003;14:303. [PMID: 14739488]

Паранеопластическая гиперкальциемия

Conte P, Coleman R: Bisphosphonates in the treatment of skeletal metastases. Sem Oncol 2004;31:59. [PMID: 15490377]

Stewart AF: Hypercalcemia associated with cancer. N Eng J Med 2005;354:373. [PMID: 15673803]

Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона

Robertson G: Antidiuretic hormone normal and disordered function. Neuroendocrinology 2001;30:671. [PMID: 11571936]

Smith DM, McKenna K, Thompson C: Hyponatraemia. Clin Endocrinol (Oxf) 2000;52:667. [PMID: 10848869]

Verbalis JG: Disorders of body water homeostasis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2003;17:471. [PMID: 14687585]

Синдром Кушинга

Lacroix A et al: Cushing's syndrome variants secondary to aberrant hormone receptors. Trends Endocrinol Metab 2004;15:375. [PMID: 15380809]

Liu C et al: Cavernous and inferior petrosal sinus sampling in the evaluation of ACTH-dependent Cushing's syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) 2004;61:478. [PMID: 15473881]

Pacak K et al: The role of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and [111In]-diethylenetriaminepentaacetate-D-Phe-pentetreotide scintigraphy in the localization of ectopic adrenocorticotropin-secreting tumors causing Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:2214. [PMID: 15126544]

Reimondo G et al: The corticotrophin-releasing hormone test is the most reliable noninvasive method to differentiate pituitary from ectopic ACTH secretion in Cushing's syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) 2003;58:718. [PMID: 12780748]

Terzolo M et al: Ectopic ACTH syndrome: molecular bases and clinical heterogeneity. Ann Oncol 2001;12 (suppl 2): S83. [PMID: 11762358]

Torpy DJ et al: Association of hypertension and hypokalemia with Cushing's syndrome caused by ectopic ACTH secretion: a series of 58 cases. Ann N Y Acad Sci 2002;970:134. [PMID: 12381548]

Гипогликемия

Daughaday WH: Free insulin-like growth factor (IGF) in disorders of IGF binding protein 3 complex formation. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:3. [PMID: 14715816]

Kageyama K et al: Hypoglycemia associated with big insulin-like growth factor II produced during development of malignant fibrous histiocytoma. Endocr J 2003;50:753. [PMID: 14709848]

LeRoith D: Non-islet cell hypoglycemia. Ann Endocrinol (Paris) 2004;65:99. [PMID: 15122103]

Morbois-Trabut L et al: "Big IGF-II"-induced hypoglycemia secondary to gastric adenocarcinoma. Diabetes Metab 2004;30:276. [PMID: 15223980]

Teale JD, Wark G: The effectiveness of different treatment options for non-islet cell tumour hypoglycaemia. Clin Endocrinol (Oxf) 2004;60:457. [PMID: 15049960]

Гонадотропины

Dirnhofer S et al: Selective expression of trophoblastic hormones by lung carcinoma: neurendocrine tumors exclusively produce human chorionic gonadotropin alpha-subunit (hCG alpha). Hum Pathol 2000;31:966. [PMID: 10987258]

Nogueira K et al: hCG-secreting pineal teratoma causing precocious puberty: report of two patients and review of the literature. J Pediatr Endocrinol Metab 2002;15:1195. [PMID: 12387519]

РГГР и гормон роста

Beuschlein F et al: Acromegaly caused by secretion of growth hormone by a non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2000;342:1871. [PMID: 10861322]

Boix E et al: Ectopic growth hormone-releasing hormone secretion by thymic carcinoid tumour. Clin Endocrinol (Oxf) 2002;57:131. [PMID: 12100081]

Doga M et al: Ectopic secretion of growth hormone-releasing hormone (GHRH) in neuroendocrine tumors: relevant clinical aspects. Ann Oncol 2001;12(suppl 2):S89. [PMID: 11762359]

Matsuno A: Pituitary somatotroph adenoma producing growth hormone (GH)-releasing hormone (GHRH) with an elevated plasma GHRH concentration: a model case for autocrine and paracrine regulation of GH secretion by GHRH. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:3241. [PMID: 10487694]

Кальцитонин

Jensen RT: Overview of chronic diarrhea caused by functional neuroendocrine neoplasms. Semin Gastrointest Dis 1999;10:156. [PMID: 10548409]

Keith W et al: Large cell carcinoma with calcitonin and vasoactive intestinal polypeptide-associated Verner-Morrison syndrome. Mayo Clin Proc 2005;80:116. [PMID: 15667039]

Онкогенная остеомаляция

Dunstan CR, Zhou H, Seibel MJ: Fibroblast growth factor 23: a phosphatonin regulating phosphate homeostasis? Endocrinology 2004;145:3084. [PMID: 15198971]

Folpe AL et al: Most osteomalacia-associated mesenchymal tumors are a single histopathologic entity: an analysis of 32 cases and a comprehensive review of the literature. Am J Surg Pathol 2004;28:1. [PMID: 14707860]

Jan de Beur SM et al: Localisation of mesenchymal tumours by somatostatin receptor imaging. Lancet 2002;359:761. [PMID: 11888589]

Jonsson KB et al: Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia. N Engl J Med 2003;348:1656. [PMID: 12711740]

Larsson T et al: Immunohistochemical detection of FGF-23 protein in tumors that cause oncogenic osteomalacia. Eur J Endocrinol 2003;148:269. [PMID: 12590648]

Nelson AE et al: Clinical case seminar: fibroblast growth factor 23: a new clinical marker for oncogenic osteomalacia. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:4088. [PMID: 12970268]

Quarles DL et al: FGF23, PHEX, and MEPE regulation of phosphate homeostasis and skeletal mineralization. Am J Physiol Endocrinol Metab 2003;285:E1. [PMID: 12791601]

Rowe PSN: The role of the PHEX gene (PEX) in families with Xlinked hypophosphataemic rickets. Curr Opin Nephrol Hypertens 1998;7:367. [PMID: 9690034]

Schiavi SC, Kumar R: The phosphatonin pathway: new insights in phosphate homeostasis. Kidney Int 2004;65:1. [PMID: 14675031]

Weiss D et al: Oncogenic osteomalacia: strange tumours in strange places. Postgrad Med J 1985;61:349. [PMID: 4022870]

White KE et al: Autosomal-dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) mutations stabilize FGF-23. Kidney Int 2001;60:2079. [PMID: 11737582]

Кишечные гормоны

Gozes I: Potential clinical applications of vasoactive intestinal peptide: a selected update. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2004;18:623. [PMID: 15533779]

Hejna M et al: Serum levels of vasoactive intestinal peptide (VIP) in patients with adenocarcinomas of the gastrointestinal tract. Anticancer Res 2001;21:1183. [PMID: 11396161]

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

Множественная эндокринная неоплазия 23

Дэвид Дж. Гарднер (David G. Gardner)

Сокращения

АКТГ — адренокортикотропный гормон
КТ — компьютерная томография
МРТ — магнитно-резонансная томография
МРЩЖ — медуллярный рак щитовидной железы
МЭН — множественная эндокринная неоплазия
ПП — панкреатический полипептид
ПТГ — паратиреоидный гормон
ПЦР — полимеразная цепная реакция
СЗЭ — синдром Золлингера–Эллисона
GDNF — нейротропный фактор глиального происхождения
GDNFR — рецептор GDNF

Множественной эндокринной неоплазией (МЭН) называют группу наследственных синдромов, характеризующихся повышенным риском развития доброкачественных или злокачественных опухолей ряда эндокринных тканей. Эти опухоли могут быть как функционирующими (т. е. вырабатывающими гормоны с появлением специфических клинических признаков), так и нефункционирующими. Различают три основных синдрома МЭН. Для МЭН I характерны опухоли околощитовидных желез, эндокринной части поджелудочной железы и гипофиза; для МЭН IIА — медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ), феохромоцитома и гиперпаратиреоз и для МЭН IIБ — МРЩЖ и феохромоцитома, но не гиперпаратиреоз.

МНОЖЕСТВЕННАЯ ЭНДОКРИННАЯ НЕОПЛАЗИЯ ТИПА I (МЭН I)

МЭН I (или синдром Вермера) наследуется аутосомно-доминантным путем и встречается с частотой 2–20 случаев на 100 000 населения. Примерно в 10% случаев мутации генов, лежащие в основе этого синдрома, возникают *de novo*; такие случаи называют спорадическими. МЭН I отличается рядом клинических особенностей (табл. 23.1), которые в разных семьях проявляются с разной частотой.

Чаще всего встречается гиперпаратиреоз, который в тот или иной период жизни развивается у 95–100% носителей генетического дефекта. Диагностические критерии гиперпаратиреоза в этих случаях не отличаются от таковых при спорадическом заболевании (см. гл. 19). Обычно (хотя и не всегда) именно гиперпаратиреоз является первым клиническим проявлением МЭН I. В основе гиперпаратиреоза лежит гиперплазия всех околощитовидных желез. Эти железы не всегда увеличиваются одновременно, но ремиссию гиперпаратиреоза может обеспечить только резекция практически всей паратиреоидной ткани. МЭН I составляет причину гиперпаратиреоза лишь у 2–4% от общего числа больных с этим заболеванием.

Таблица 23.1. Клинические проявления МЭН I

Проявления	(%)
Гиперпаратиреоз	95
Энтеропанкреатические опухоли	30–80
Аденомы гипофиза	20–25
Карциноидные опухоли	10–20
Аденомы надпочечников	25–40
Подкожные липомы	30
Ангиофибромы лица	85
Коллагеномы	70

Среди опухолей поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта при МЭН I 20–60% составляют гастриномы [обычно вызывающие синдром Золлингера–Эллисона (СЗЭ)]. СЗЭ обнаруживается примерно у 25% больных из семей с МЭН I. Около 20% островковоклеточных опухолей приходится на долю инсулином, а остальные — на долю функционирующих (секретирующих глюкагон или ВИП) или нефункционирующих опухолей. Гастриномы при МЭН I обычно имеют малые размеры, характеризуются мультицентрическим ростом и нередко локализуются вне поджелудочной железы (обычно под слизистой оболочкой двенадцатиперстной кишки). Гастриномы при МЭН I (как и в спорадических случаях) часто бывают злокачественными, но по непонятным причинам они менее агрессивны, чем спорадические опухоли.

Диагноз гастриномы устанавливают при обнаружении гипергастринемии в сочетании с повышенной секрецией соляной кислоты в желудке. Последнее позволяет исключить другие, более частые, причины гипергастринемии (например, ахлоргидрию). В сомнительных случаях можно использовать пробы с веществами, которые стимулируют секрецию гастрина опухолью, но не нормальной тканью. Блокаторы гистаминовых рецепторов и ингибиторы протонного насоса рефлекторно повышают уровень гастрина в сыворотке, и их следует отменять соответственно за 30 часов и 7 суток до диагностического определения этого гормона. Ряд авторов считают более надежным диагностическим приемом определение кишечных гормонов после стандартного завтрака.

Из-за малых размеров гастрином обнаружить их локализацию довольно трудно. КТ и МРТ в таких случаях неинформативны (хотя и позволяют обнаружить метастазы в печени). Наиболее часто локализация гастрином выявляется с помощью эндоскопического и интраоперационного УЗИ, селективной внутриартериальной инъекции секретина (с последующим определением гастрина в крови печеночной вены) и сканирования с меченым октреотидом. Тем не менее почти в половине случаев установить локализацию гастриномы до операции не удается.

Инсулиномы при МЭН I диагностируют с помощью обычных биохимических исследований (см. гл. 9). Мультицентрический рост таких опухолей также затрудняет их обнаружение. Иногда это удается сделать с помощью эндоскопического УЗИ и селективных внутриартериальных инфузий кальция с определением инсулина в крови печеночной вены.

Аденомы гипофиза встречаются примерно у 25% носителей генетического дефекта. Большинство таких аденом секретирует пролактин с гормоном роста (ГР) или без него, затем следуют опухоли, секретирующие только ГР, нефункционирующие аденомы и те, которые секретируют большие количества АКТГ (болезнь Кушинга).

Один из вариантов МЭН I характеризуется повышенной частотой пролактином, карциноидных опухолей и гиперпаратиреоза и редкостью развития гастрином, но генные мутации при этом, по-видимому, не отличаются от характерных для других вариантов синдрома. Опухоли гипофиза обычно представляют собой макроаденомы. Они редко бывают злокачественными, но растут более агрессивно и хуже реагируют на медикаментозную терапию, чем в спорадических случаях. Диагностика и лечение не отличаются от таковых при спорадических аденомах (см. гл. 5).

При МЭН I иногда обнаруживаются аденомы надпочечников. В таких случаях бывает трудно решить, обусловлен ли синдром Кушинга первичной опухолью надпочечников, базофильной аденомой гипофиза или эктопической секрецией АКТГ. Чаще всего гиперкортицизм является все же следствием опухоли гипофиза. Аденомам надпочечников нередко сопутствуют островковоклеточные опухоли поджелудочной железы. Описано также 7 случаев феохромоцитомы, в которых были найдены мутации, типичные для МЭН I, а не МЭН II. При МЭН I наблюдались и заболевания щитовидной железы, но их связь с этим синдромом остается недоказанной. У 30–90% больных из семей с МЭН I наблюдаются подкожные липомы, кожные коллагеномы и множественные ангиофибромы лица (особенно верхней губы). Этот признак иногда помогает идентифицировать таких больных и служит поводом к более глубоким исследованиям. При МЭН I повышена частота карциноидных опухолей, развивающихся почти исключительно из первичной кишки и локализующихся в тимусе, легких (карциноид бронхов) и слизистой желудка. Повышенная частота карциноида желудка связана, вероятно, с гипергастринемией. По каким-то причинам, карциноид тимуса чаще встречается у мужчин, а карциноид бронхов — у женщин. Иногда эти опухоли секретируют гормоны (например, АКТГ) и часто бывают злокачественными. В некоторых случаях у больных с МЭН I находили лейомиомы. Смертность, связанная с МЭН I, обусловлена островковоклеточным

раком поджелудочной железы и злокачественным карциноидом тимуса.

Патогенез

МЭН I наследуется как аутосомно-доминантный признак. Анализ сцепления указывает на локализацию дефектного гена на длинном плече хромосомы 11 (участок 11q13). При анализе ДНК из ткани опухолей обнаруживается потеря аллеля этого локуса (часто вследствие крупных делеций ДНК). Это привело к заключению, что ген, дефект которого обусловливает МЭН I, в норме кодирует белок-супрессор опухолевого роста (рис. 23.1). Полагают, что в присутствии нормального аллеля на второй хромосоме наследуемый дефектный аллель неактивен, и только последующая соматическая мутация (часто — делеция нормального аллеля) определяет выпадение функции гена. Доминантность наследования генетического дефекта обусловлена, по-видимому, высокой частотой таких делеций. Выпадение активности гена, регулирующего рост клеток, приводит к их гиперплазии, что увеличивает вероятность последующих соматических мутаций. В результате клетки приобретают способность к более агрессивному, а иногда и злокачественному росту. Ген, ответственный за МЭН I (*MEN1*), удалось идентифицировать (рис. 23.2). Дефекты этого гена, кодирующего белок из 610 аминокислотных остатков (менин), включают нонсенс-мутации, миссенс-мутации и делеции. У больных с МЭН I найдено около 300 разных мутаций данного гена, но в 10–30% случаев обнаружить их доступными методами не удается. Продукт этого гена, менин, взаимодействуя с компонентами метилтрансферазного комплекса гистонов, контролирует экспрессию ингибиторов циклинзависимой киназы p27Kip1 и p18Ink4c. Отсутствие менина снижает синтез этих ингибиторов и, тем самым, нарушает регуляцию клеточного роста. Кроме того, в отсутствие менина активируется синтез фактора транскрипции HLXB9, что также ускоряет рост клеток.

При спорадических опухолях эндокринных желез также часто находят мутации гена *MEN1*. Его дефекты обнаруживают в клетках 21% аденом околощитовидных желез, 33% гастрином, 17% инсулином, 50% ВИПом, 36% карциноидных опухолей

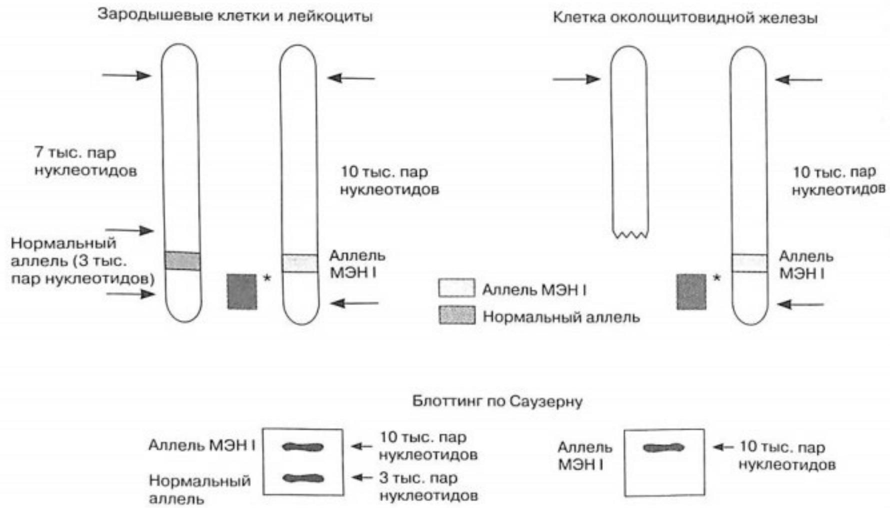


Рис. 23.1. Пример потери одного из аллелей гена *МЭН I* вследствие крупной делеции ДНК. В половых клетках больного (*слева*) присутствуют оба аллеля этого гена (нормальный и дефектный). Их можно обнаружить с помощью гибридизации по Саузерну. В соматических клетках (например, главных клетках околощитовидных желез) возникает вторая мутация (обычно делеция нормального аллеля), и при блоттинге по Саузерну выявляется только мутантный аллель. Спорадические случаи МЭН I обусловлены последовательными мутациями или делециями обоих аллелей *MEN1* в соматической клетке. Темноголубые квадраты со звездочкой — меченый зонд, используемый при блоттинге по Саузерну; стрелки — сайты рестрикции

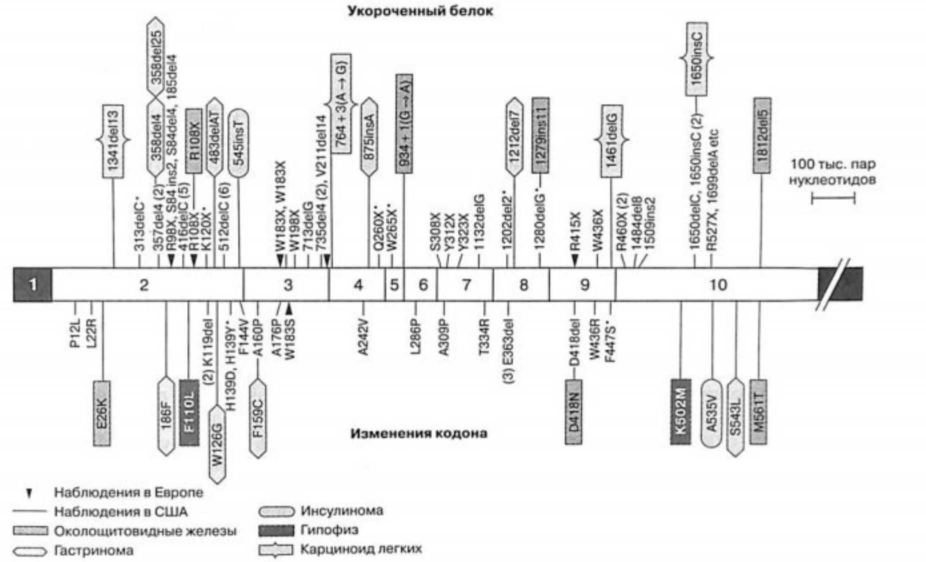


Рис. 23.2. Зародышевые мутации в 56 семьях с МЭН I, а также соматические мутации, обнаруженные в клетках опухолевой ткани 24 больных. Мутации, показанные над изображением гена, обусловливают синтез укороченного белка вследствие образования терминирующего кодона или сдвига рамки считывания (что приводит к ошибке сплайсинга). Дефекты, показанные под изображением гена, приводят к заменам одиночных аминокислот в белке. (*Marx S. et al.:* Multiple endocrine neoplasia type 1: Clinical and genetic topics. Ann Intern Med. 1998; 129: 484. Воспроизведено с разрешения.)

бронхов и 5% опухолей гипофиза. Важно подчеркнуть, что в 10–20% случаев, несмотря на потерю гетерозиготности в локусе 11q13, обнаружить мутации *MEN1* в половых клетках не удается. В отличие от МЭН II (см. ниже), характер и избирательность поражения отдельных эндокринных желез не зависят от конкретных мутаций гена.

Лечение

Устранение гиперпаратиреоза при МЭН I обычно требует удаления трех с половиной околощитовидных желез. Половину четвертой железы оставляют, чтобы предотвратить развитие гипопаратиреоза. Используют также тотальную паратиреоидэктомию с подсадкой кусочка паратиреоидной ткани в левое предплечье. При этом полностью исключить возможность послеоперационного гипопаратиреоза все же не удается, но, с другой стороны, при субтотальной паратиреоидэктомии чаще развивается рецидив гиперпаратиреоза. В ходе операции профилактически удаляют тимус, опасаясь присутствия в нем дополнительной околощитовидной железы или карциноида.

Сохранение или рецидивы гиперпаратиреоза после операции у больных с МЭН I наблюдаются чаще, чем в спорадических случаях. Повышенные уровни кальция и ПТГ в сыворотке сохраняются после операции у 38% больных с МЭН I, а рецидив гиперпаратиреоза (спустя 3 месяца и более после восстановления нормокальциемии) возникает у 16% таких больных. Через 8–12 лет частота рецидивов достигает 50%. Отсутствие ремиссии после операции объясняется, вероятно, наличием дополнительной околощитовидной железы (почти в 30% случаев) или эктопической паратиреоидной ткани, а рецидив связан с сохранением исходного стимула к пролиферации паратиреоидных клеток. Повторные операции на шее при рецидиве приводят к излечению гиперпаратиреоза у 90% больных, тогда как удаление аутотрансплантата — только у 60%.

При гастриномах у больных с МЭН I используют в основном ингибиторы протонного насоса

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

(омепразол), подавляющие секрецию соляной кислоты в желудке. Консервативный подход оправдывается малой агрессивностью таких опухолей, частой безуспешностью хирургических операций, а также тем обстоятельством, что заболеваемость и смертность больных в значительной степени связана именно с гиперсекрецией соляной кислоты. Однако многие гастриномы (до 14%) весьма агрессивны и часто локализуются под слизистой оболочкой двенадцатиперстной кишки и в лимфоузлах, окружающих поджелудочную железу. Хирургическая резекция опухоли с предварительным выяснением ее локализации в ряде случаев приводит к положительным результатам. Из-за сохранения генетического дефекта и мультицентрического роста гастрином возможность излечения большинства больных весьма ограничена, но уменьшение массы опухолевой ткани может обеспечить длительный период отсутствия симптомов. Симптомы гипергастринемии при метастазах в печень или другие органы купируют ингибиторами протонного насоса. В запущенных случаях в качестве паллиативной терапии используют системную химио- и лучевую терапию, а также селективную эмболизацию печеночных метастазов. Островковоклеточные опухоли поджелудочной железы диаметром более 3 см часто бывают злокачественными и требуют резекции независимо от продукции ими гормонов.

Важно помнить, что кальций стимулирует секрецию соляной кислоты. Устранение гиперпаратиреоза и гиперкальциемии часто снижает секрецию соляной кислоты и уменьшает концентрацию гастрина в сыворотке. Паратиреоидэктомия обычно нормализует и результаты пробы с секретином. Примерно в 66% случаев больные после такой операции нуждаются в меньших дозах H_2-блокаторов для облегчения симптомов СЗЭ.

В отличие от гастрином, инсулиномы редко локализуются вне поджелудочной железы. Энуклеация опухоли головки железы или слепая резекция тела и хвоста этого органа устраняют гиперинсулинемию чаще, чем гипергастринемию. При противопоказаниях к операции (например, при наличии тяжелых сопутствующих заболеваний) или невозможности установить локализацию опухоли используют диазоксид или верапамил (см. гл. 9).

Обследование

На долю МЭН I приходится менее 1% случаев опухолей гипофиза, 2–4% случаев первичного гиперпаратиреоза и примерно 25% случаев гастрином. Поэтому генетический анализ экономически оправдан лишь у больных с СЗЭ. В отсутствие МЭН I в семейном анамнезе зародышевые мутаций *MEN1* обнаруживаются у 5% больных с гастриномами и у 1–2% больных с гиперпаратиреозом или пролактиномой. В последних случаях генетический анализ следует проводить только у больных из групп высокого риска (например, при наличии соответствующих проявлений у родственников). Носительство мутантного гена позволяет ожидать развития в дальнейшем других эндокринных опухолей, что требует пристального наблюдения за больными в течение длительного времени. В отличие от МЭН II (см. ниже), обнаружение мутаций *MEN1* не должно быть поводом к дополнительным вмешательствам (например, ревизии поджелудочной железы). Такие вмешательства далеко не безразличны для больного и редко оказываются результативными. Однако если у больного с гиперпаратиреозом при операции находят гиперплазию околощитовидных желез, а также в случаях рецидива гиперпаратиреоза, генетический анализ необходим, даже в отсутствие каких-либо указаний на МЭН I в семейном анамнезе. При изолированных опухолях гипофиза (в отличие от СЗЭ) вероятность МЭН I, как отмечалось выше, весьма невелика, и генетический анализ в таких случаях не требуется.

Один из экономически оправданных алгоритмов обследования больных с высоким риском МЭН I приведен на рис. 23.3. Во всех случаях необходимо учитывать данные семейного анамнеза. У больных из семей с МЭН I следует ежегодно проверять уровни ионизированного (или «скорректированного») кальция и ПТГ. Уровень гастрина в сыворотке также проверяют ежегодно, а при наличии СЗЭ у родственников — еще чаще. Дополнительную информацию можно получить с помощью пробы с секретином. При симптомах гипогликемии определяют уровни глюкозы, инсулина и проинсулина натощак. Определение панкреатического полипептида (ПП) позволяет обнаружить опухоль из нейроэндокринных клеток поджелудочной железы. Поиски других островковоклеточных опухолей показаны, вероятно, лишь при наличии определенных признаков и симптомов (обильной диареи, гипокалиемии). Как отмечалось выше, такие опухоли обычно настолько малы, что их трудно обнаружить даже с помощью самых современных методов. Это справедливо и для опухолей гипофиза. В отсутствие явных клинических проявлений (признаков

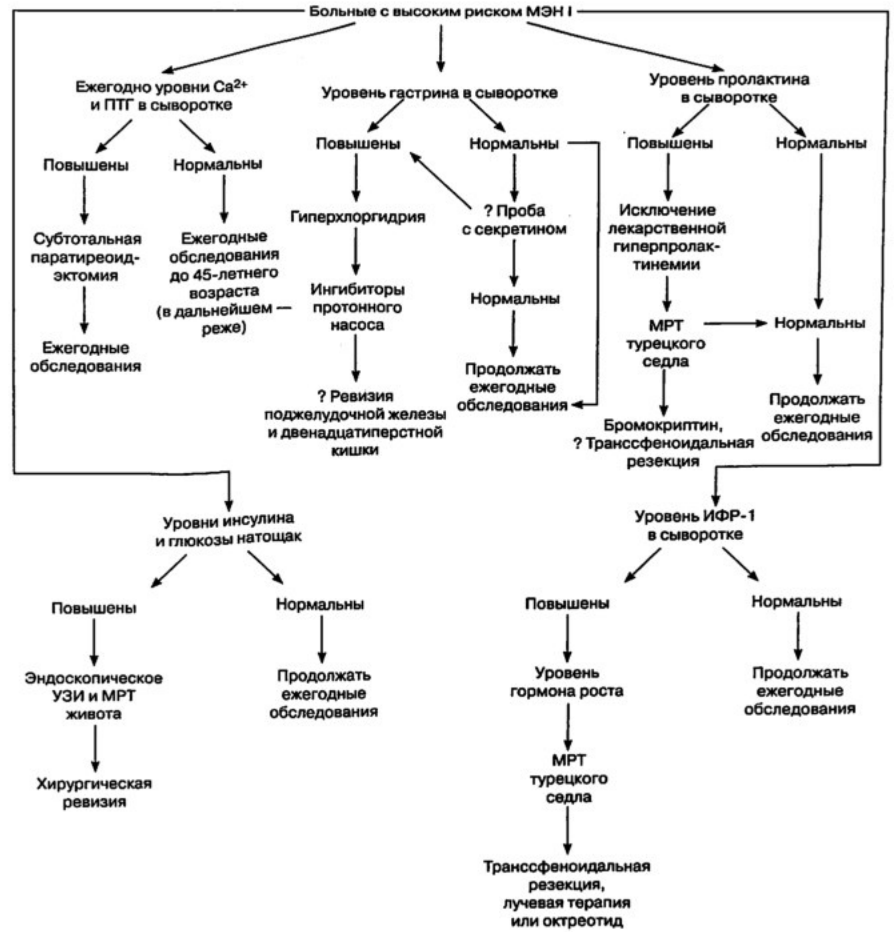


Рис. 23.3. Алгоритм обследования и ведения больных с высоким риском генетического дефекта (например, при наличии МЭН I у ближайших родственников). Если есть возможность провести генетический анализ, то обследуют только носителей мутаций *MEN1*. Диагностику опухолей поджелудочной железы (например, инсулиномы) или гипофиза (например, соматотропиномы) проводят лишь при наличии соответствующих проявлений у родственников или самого больного (ИФР — инсулиноподобный фактор роста)

повышенной или сниженной секреции гипофизарных гормонов или проявлений объемного процесса в турецком седле) можно ограничиться периодическим определением уровня пролактина и, вероятно, ИФР-1 в сыворотке. МРТ гипофиза и переднего средостения и КТ живота проводят при обращении и через каждые 3 года.

При последующем наблюдении за больными в течение 10 лет ежегодно определяют уровни гастрина, кальция, альбумина, ПТГ и ПП натощак.

Некоторые рекомендуют ежегодно проводить КТ или МРТ живота и грудной клетки и определять уровень пролактина, а каждый второй год — проводить МРТ турецкого седла. Другие ограничиваются проведением визуализационных исследований при обращении, а в дальнейшем — каждые 3 года.

Периодические исследования нужно продолжать, по меньшей мере, до 45-летнего возраста, так как вероятность проявления МЭН I у носителей дефектного гена до этого возраста превышает 95%. В дальнейшем исследования можно проводить реже. Следует помнить, однако, что и в более позднем возрасте риск проявления МЭН I снижается не до нуля, и в отдельных случаях первые проявления этого синдрома наблюдаются у лиц, которым далеко за 45. После операции по поводу одной из опухолей (например, паратиреоидэктомии) необходимо продолжать наблюдение за больными, чтобы не пропустить рецидива или развития других заболеваний.

МНОЖЕСТВЕННАЯ ЭНДОКРИННАЯ НЕОПЛАЗИЯ ТИПА II (МЭН II)

МЭН II передается по наследству как аутосомно-доминантный признак и встречается с частотой 1–10 случаев на 100 000 населения. Этот синдром разделяют на два подтипа: МЭН IIA (синдром Сиппла) и МЭН IIБ. Оба этих синдрома включают МРЩЖ и феохромоцитому, но МЭН IIA — еще и гиперпаратиреоз, тогда как для МЭН IIБ характерен ряд дополнительных соматических проявлений (табл. 23.2; рис. 23.4), но не гиперпаратиреоз. Пенетрантность МЭН II превышает 80%.

При обоих синдромах МЭН II МРЩЖ возникает чаще и раньше других признаков. Вероятность его развития на протяжении жизни больного составляет 80–100%. Предраковые изменения проявляются гиперплазией парафолликулярных клеток щитовидной железы, продуцирующих кальцитонин. Опухоль характеризуется мультицентрическим ростом и обычно локализуется в верхней трети долей щитовидной железы (где C-клеток много и в норме).

Почти четверть всех МРЩЖ имеет наследственную природу. Примерно 45% таких случаев приходится на МЭН IIA, 50% — на изолированную семейную форму МРЩЖ и 5% — на МЭН IIБ. У больных с МЭН IIБ МРЩЖ обычно возникает раньше (часто до 5-летнего возраста) и прогрессирует быстрее, чем в других случаях.



Рис. 23.4. Больная с синдромом МЭН IIБ. Множественные невромы на губах и языке и марфаноидные черты лица

Таблица 23.2. Клинические проявления МЭН II

Проявления	(%)
МЭН IIA	
Медуллярный рак щитовидной железы	80–100
Феохромоцитома	40
Гиперпаратиреоз	25
МЭН IIБ	
Медуллярный рак щитовидной железы	100
Феохромоцитома	50
Марфаноидная внешность	75
Множественные невромы слизистых	100
Ганглинейроматоз желудочно-кишечного тракта	> 40

Биохимические проявления (и диагноз) зависят в основном от продукции кальцитонина гиперплазированными C-клетками, которые реагируют на инфузию пентагастрина или кальция резким выбросом

этого гормона (см. гл. 19). Злокачественную природу опухоли подтверждает иммуногистохимическое окрашивание плохо дифференцированной ткани на кальцитонин. Отличительной особенностью таких опухолей являются также внеклеточные отложения амилоида. Это вещество окрашивается антителами к кальцитонину, что свидетельствует о присутствии в нем агрегатов гормона, выделяемого опухолевыми клетками. МРЩЖ постепенно распространяется по всему органу, проникая в регионарные лимфоузлы и метастазируя в печень, легкие и кости.

Примерно у 50% больных с МЭН II развиваются феохромоцитомы. Обычно они локализуются в надпочечниках, часто бывают двусторонними, но редко — злокачественными. Они проявляются типичными клиническими симптомами и признаками (артериальной гипертонией, головной болью, сердцебиениями, потливостью) и диагностируются по повышенному уровню катехоламинов и их метаболитов в плазме или моче. Объемные образования в надпочечниках обнаруживают с помощью лучевых методов. Как и в случае МРЩЖ, развитию феохромоцитомы при МЭН II предшествует гиперплазия мозгового вещества надпочечников. Однако, в отличие от гиперплазии C-клеток щитовидной железы, предопухолевую стадию патологии надпочечников трудно диагностировать с помощью биохимических исследований.

Гиперпаратиреоз при МЭН II (как и при МЭН I) обусловлен гиперплазией околощитовидных желез. Он встречается примерно у 25% больных с МЭН IIA и гораздо реже — при МЭН IIБ. По своему течению он сходен со спорадическим гиперпаратиреозом (т.е. менее агрессивен, чем при МЭН I) и успешно лечится хирургически.

МЭН II характеризуется и другими фенотипическими особенностями, в частности папулезным амилоидозом кожи (зудящими и сливающимися эритематозными высыпаниями), который часто предшествует развитию МРЩЖ. Амилоид в этих папулах образуется из кератина, а не из кальцитонина. Патогенез этих кожных поражений неизвестен, но они чаще наблюдаются при определенных мутациях гена *MEN2* [особенно приводящих к замене цистеина (Цис[634]) в белковом продукте на тирозин (Тир)]. Второй вариант МЭН IIA, изолированный семейный МРЩЖ, ассоциируется с болезнью Гиршспрунга (врожденным мегаколоном; см. ниже), которая наиболее часто обнаруживается при мутациях гена *RET*, приводящих к заменам Цис в позициях 609, 615 и 620. Ганглионевромы кишечника, невромы слизистых, марфоноидная внешность и утолщение нервов роговицы при МЭН IIБ связаны, по-видимому, с исходным генетическим дефектом (рис. 23.5). Поражения кишечника могут нарушать перистальтику, приводя к периодическим тяжелым запорам и поносам.

Патогенез

Патогенез синдромов МЭН II изучен достаточно подробно. Анализ сцепления позволил локализовать дефектные гены при МЭН IIA, МЭН IIБ и изолированном семейном МРЩЖ в перицентромерной области хромосомы 10. В дальнейшем выяснилось, что дефектный ген близок или идентичен протоонкогену *RET*. Белок RET содержит один трансмембранный домен, обладает тирозинкиназной активностью и является частью рецептора нейротропного фактора глиального происхождения (GDNF) (см. рис. 23.5). Этот рецептор (GDNFRα-1) представляет собой мембранный белок (соединенный с гликозилфосфатидилинозитолом), лигандами которого, кроме GDNF, являются также неуртурин, персефин и артемин. Наиболее отличительная особенность его структуры заключается в присутствии большого числа остатков Цис во внеклеточной части RET непосредственно перед трансмембранным сегментом (рис. 23.6). Принято считать, что в норме

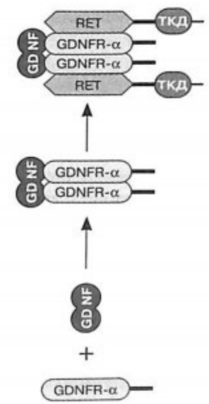


Рис. 23.5. Структура рецепторного комплекса GDNFR-α/RET. GDNF — лиганд (нейротропный фактор глиального происхождения); GDNFR-α — его рецептор; ТКД — тирозинкиназный домен RET

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/



Рис. 23.6. Структура RET дикого типа. Указаны позиции аминокислот, замены которых характерны для разных вариантов МЭН IIA: Цис^{609}, Цис^{611}, Цис^{618}, Цис^{620}, Цис^{630} и Цис^{634}; редко — лейцина (Лей^{790}) и Тир^{791}. При изолированном семейном МРЩЖ часто находят мутации, приводящие к заменам тех же Цис, за исключением Цис^{634}, а также глутаминовой кислоты (Глу^{768}), Лей^{790}, Тир^{791}, валина (Вал^{804}) и серина (Сер^{891}). Мутации при МЭН IIБ обычно приводят к замене метионина (Мет^{918}) и реже — аланина (Ала^{883}), Сер^{922} или Вал^{804}/Сер^{904}. Болезнь Гиршспрунга ассоциирована с множественными мутациями или делециями по всей длине кодирующей последовательности гена *RET*

этот участок ингибирует внутриклеточный тирозинкиназный домен RET. Внеклеточная часть RET содержит также кадхериноподобный домен. RET синтезируется в различных клетках, происходящих из нервного гребня, и, по-видимому, играет важную роль в процессе развития. У мышей нокаут гена *RET* обусловливает отсутствие межмышечных ганглиев в подслизистом слое тонкой и толстой кишки, а также различные аномалии мочеполового тракта.

Мутации гена *RET* у больных с МЭН IIA приводят к заменам остатков Цис, сконцентрированных во внеклеточной примембранной части RET (см. рис. 23.6) и кодируемых последовательностями 10-го и 11-го экзонов. Одни из таких дефектов являются миссенс-мутациями, тогда как другие — небольшими делециями или вставками, но во всех случаях они затрагивают те или иные вышеупомянутые остатки Цис. На долю этих дефектов приходится более 97% всех мутаций гена *RET*, ассоциированных с МЭН IIA. Чаще всего (в 84% случаев) происходит замена Цис^{634} на аргинин (Арг), фенилаланин (Фен), серин (Сер), глицин (Гли), тирозин (Тир) или триптофан (Трп). Замена Цис^{634} на Арг ассоциирована с развитием гиперпаратиреоза, а на любую другую из перечисленных аминокислот — с развитием феохромоцитомы. На долю замены Цис^{634} на Арг приходится 64% всех изменений данного кодона. Интересно, что вставка из четырех аминокислот между Цис^{634} и Арг^{635} обусловливает МРЩЖ и высокую частоту гиперпаратиреоза, но не феохромоцитомы.

Парадоксально, что у больных с изолированным семейным МРЩЖ имеются многие из тех же мутаций, которые характерны для МЭН IIA. По-видимому, при этом заболевании какие-то факторы ограничивают сферу действия мутаций *RET* только парафолликулярными клетками щитовидной железы. Помимо замены Цис^{634} на Арг, при изолированном семейном МРЩЖ обнаруживаются и другие мутации, более специфичные для этого заболевания. Замена Цис^{634} обладает бóльшим трансформирующим клетки потенциалом, чем замены других аминокислот. Действительно, в 60% случаев изолированного семейного МРЩЖ мутации *RET* не затрагивают Цис и ассоциированы с поздней трансформацией С-клеток щитовидной железы. Однако другие клинические проявления (размеры опухоли, двусторонность поражения и частота метастазов в лимфоузлы) при мутациях, затрагивающих и не затрагивающих Цис, одинаковы.

В отличие от МЭН IIA и изолированного семейного МРЩЖ, при МЭН IIБ мутации, затрагивающие Цис, отсутствуют. Более чем в 95% случаев МЭН IIБ находят замену Мет^{918} на треонин (Тре). У некоторых больных обнаружены иные дефекты — замены Ала^{883} на Фен и Сер^{922} на Тир, а также моноаллельные замены Вал^{804} на Мет и Сер^{904} на Цис. Примерно в 50% случаев МЭН IIБ развивается вследствие мутаций *de novo*. По каким-то причинам эти мутации обнаруживаются почти исключительно в отцовском аллеле гена.

В 30–40% случаев спорадического МРЩЖ и около 10% случаев спорадической феохромоцитомы находят соматические мутации, идентичные зародышевым мутациям при МЭН IIA и изолированном семейном МРЩЖ, а также типичную для МЭН IIБ замену Мет^{918}. Такие мутации практически никогда не встречаются при спорадическом гиперпаратиреозе. Замена Мет^{918} в белке RET ассоциируется с особенно неблагоприятным клиническим исходом спорадического МРЩЖ.

Обнаружено тесное сцепление локуса *RET* с болезнью Гиршспрунга, характеризующейся нарушением развития межмышечных ганглиев задней кишки. В тяжелых случаях это приводит к мегаколону (фенотип, сходный с таковым у мышей с нокаутом гена *RET*). У больных из семей с болезнью Гиршспрунга находят множество мутаций, нарушающих строение как внутри-, так и внеклеточного домена RET. Некоторые из них (например, делеции) препятствуют экспрессии гена. Наряду с данными, полученными на мышах с нокаутом *RET*, это позволяет считать болезнь Гиршспрунга следствием полного выпадения его функции («нулевым фенотипом»). Интересно, что у некоторых больных имеются проявления как МЭН II, так и болезни Гиршспрунга. Обнаруживаемые в этих случаях мутации *RET* обусловливают замены Цис на Арг в позициях 609, 618 или 620. Это не только способствует димеризации RET и повышению его тирозинкиназной активности (см. ниже), но, по-видимому, нарушает и его транспорт в клеточную мембрану. Можно предположить, что преобладание того или иного механизма в разных клетках приводит либо к активации (как при МЭН II), либо к супрессии RET (как при болезни Гиршспрунга).

При МЭН IIA активность RET возрастает, вероятно, вследствие устранения ингибирующего влияния цистеинов его внеклеточного домена, что способствует димеризации RET, аутофосфорилированию и тем самым повышает его тирозинкиназную активность. При МЭН IIБ изменяется, по-видимому, субстратная специфичность тирозинкиназы RET, что и определяет данный фенотип. Кроме обычных субстратов (сходных с субстратами эпидермального фактора роста), она фосфорилирует и те белки, которые в норме фосфорилируются цитоплазматическими тирозинкиназами семейства Src и Abl и участвуют в сигнальных путях регуляции клеточного роста. Таким образом, одного лишь изменения субстратной специфичности тирозинкиназы мутантного RET при МЭН IIБ достаточно для усиления митогенного стимула. Кроме того, RET при МЭН IIБ активнее, чем при МЭН IIA, фосфорилирует Тир^{1062}, который служит местом связывания (докинг-сайтом) многих эффекторных белков, включая Shc и фосфатидилинозитол-3-киназу. Это означает, что RET при МЭН IIБ сильнее активирует последующие звенья сигнальных путей в клетке, чем при МЭН IIA и изолированном семейном МРЩЖ.

Лечение

При наследственном МРЩЖ необходима тотальная тиреоидэктомия с иссечением лимфоузлов, поскольку менее радикальный подход (вследствие мультицентрического роста опухоли) грозит рецидивом заболевания. Полноту операции проверяют, определяя базальный и стимулированный уровень кальцитонина в сыворотке. Большинство клиницистов считают, что операцию нужно проводить сразу же после выявления у больного генетического дефекта. При МЭН IIБ тиреоидэктомию обычно проводят до 6-месячного, а при МЭН IIA — до 5-летнего возраста. У больных с МЭН IIБ, оперированных на первом году жизни, в удаленной ткани очень часто находят микроскопические очаги МРЩЖ, а иногда и его метастазы. Перед операцией на шее всех больных необходимо проверять на наличие феохромоцитомы. При метастазах МРЩЖ операция имеет целью не излечение больного, а лишь уменьшение массы опухолевой ткани. Локализацию очагов рака выясняют с помощью МРТ или селективной катетеризации вен с последующим определением кальцитонина в пробах крови. Лучевая и химиотерапия малоэффективны, и к этим видам лечения прибегают в основном лишь при запущенных стадиях болезни.

Лечение феохромоцитомы при МЭН II не отличается от такового у больных со спорадическими опухолями (см. гл. 12). Перед хирургической резекцией опухоли используют α- (а иногда и β-) блокаторы для купирования артериальной гипертонии, а также нормализуют внутрисосудистый объем. Учитывая частое поражение обоих надпочечников в таких случаях, некоторые авторы рекомендуют сразу проводить двустороннюю адреналэктомию. Однако двусторонние феохромоцитомы встречаются далеко не у всех больных; кроме того, эти опухоли редко бывают злокачественными. Поэтому большинство считает оправданным удаление при первой операции только увеличенного надпочечника с последующим пристальным наблюдением за больным, чтобы не пропустить развития опухоли во второй железе. Такой подход избавляет многих больных от постоянной надпочечниковой недостаточности, сопряженной с опасностью для жизни.

Обследование

Для выявления конкретных мутаций гена *RET* при МЭН IIA, МЭН IIБ и изолированном семейном МРЩЖ используют полимеразную цепную

реакцию (ПЦР) (рис. 23.7). В основе 95% случаев МЭН II лежат известные мутации этого гена (например, для МЭН IIA наиболее характерна мутация, ведущая к замене Цис[634] на Арг). У больных с отсутствием любых известных мутаций можно проводить анализ гаплотипа (при наличии информативных генетических маркеров и других больных в данной семье).

Поскольку семейный МРЩЖ часто проявляется как спорадический, и почти 6% больных со спорадическим МРЩЖ являются носителями зародышевых мутаций *RET*, генетический анализ следует, вероятно, проводить у всех больных с этой опухолью. Согласно имеющимся данным, у 40% носителей таких мутаций МРЩЖ не проявляется клинически до 70-летнего возраста. Исходя из этого некоторые авторы предлагали ежегодно обследовать этих больных и проводить тиреоидэктомию только при появлении клинических или биохимических (проба с пентагастрином) признаков МРЩЖ. Исключение могли бы составлять больные с МЭН IIБ или особенно агрессивными формами изолированного семейного МРЩЖ (которым профилактическая тиреоидэктомия показана независимо от появления симптомов или биохимических признаков заболевания).

Однако большинство авторов рекомендуют выполнять тиреоидэктомию у всех носителей мутаций

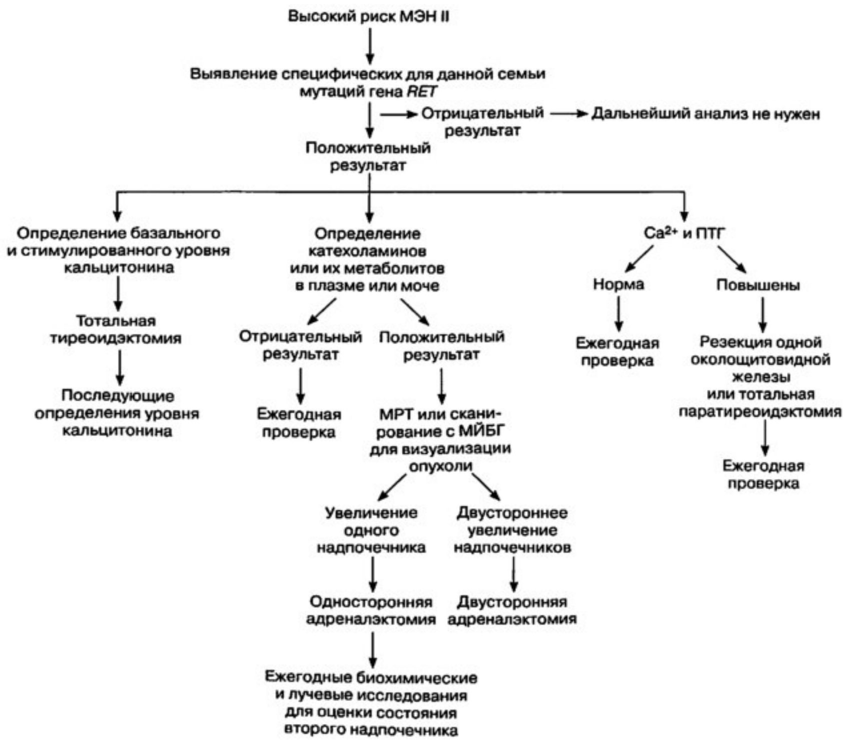


Рис. 23.7. Алгоритм обследования и ведения больных с высоким риском МЭН II. Таких больных чаще всего выявляют с помощью генетического анализа, а не биохимических исследований. Лечение подробнее рассматривается в тексте. Необходимость операции также обосновывают результатами генетического анализа, а не предоперационным уровнем кальцитонина (который сохраняет свое значение в качестве показателя рецидива МРЩЖ). МЙБГ — метайодбензилгуанидин. См. также рис. 8.48

RET, ассоциированных с МЭН II. Эта точка зрения учитывает высокую общую пенетрантность МРЩЖ, которая (включая клинические и доклинические стадии болезни) близка к 100%, чувствительность и специфичность генетического анализа (с использованием ПЦР), трудности длительного наблюдения за больными и частых повторных биохимических исследований, а также возможность ложноотрицательных и ложноположительных результатов пробы с пентагастрином. В пользу такого подхода свидетельствует ряд клинических данных, согласно которым в удаленной ткани щитовидной железы у больных с генетическим дефектом, но нормальными результатами пробы с пентагастрином, обнаруживается гиперплазия С-клеток и ранние стадии МРЩЖ. Все это говорит о несостоятельности возражений против ранней операции, позволяющей надежно предотвратить развитие МРЩЖ.

ДРУГИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ С МНОЖЕСТВЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ

Комплекс Карни

Комплекс Карни — это аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся опухолями сердца, эндокринных органов, кожи и нервной системы. Обычные его проявления включают миксомы сердца, молочных желез и кожи, равно как пигментированные пятна на коже (лентигиноз) и эпителиомы наружного ушного прохода. Кроме того, встречаются меланозные шванномы с псаммомными тельцами, аденомы протоков молочных желез и остеохондромиксомы. К эндокринным опухолям относятся первичная пигментная микроузелковая гиперплазия коры надпочечников (АКТГ-независимая форма синдрома Кушинга), фолликулярный рак щитовидной железы, рак коры надпочечников, соматотропинома, пролактинома, крупноклеточные сертолиомы яичек и кисты яичников. Примерно в половине семей с комплексом Карни были найдены дефекты участка q22–24 хромосомы 17. В этом локусе локализован ген регуляторной субъединицы протеинкиназы А 1-го типа, являющийся типичным геном-супрессором опухолевого роста. Фенотип комплекса Карни ассоциируется с потерей гетерозиготности этого локуса. Вторая половина случаев комплекса Карни связана, по-видимому, с дефектами хромосомы 2p16. Точная природа этих дефектов неизвестна, но фенотип не отличается от такового при дефектах хромосомы 17q22–24.

Синдром Мак-Кьюна–Олбрайта

Основные проявления синдрома Мак-Кьюна–Олбрайта включают множественную фиброзную дисплазию костей, кожные пятна цвета кофе с молоком и гонадотропин-независимое преждевременное половое развитие. У больных часто развиваются также опухоли или узелковая гиперплазия ряда эндокринных желез с гиперсекрецией соответствующих гормонов. Наблюдаются акромегалия, гипертиреоз и гиперкортицизм. Нередко развивается также гипофосфатемический рахит, который обусловлен продукцией фактора роста фибробластов (ФРФ-23) мезенхимальными клетками в очагах дисплазии костной ткани. К неэндокринным проявлениям относятся кардиомиопатия (которая может быть причиной внезапной смерти) и нарушения функций печени. В основе этого синдрома лежит соматическая мутация гена α-субъединицы стимуляторного G-белка ($G_s\alpha$) с заменой в ней Арг[201] на Цис или гистидин (Гис) (см. гл. 2), что обусловливает независимую от лиганда активацию аденилатциклазы и повышение внутриклеточной концентрации цАМФ. Считается, что эта соматическая мутация возникает на ранних стадиях развития, приводя к мозаицизму клеток по мутантному аллелю. Фенотип отдельных больных определяется тканевым распределением клеток, содержащих мутантный аллель, и их количеством в разных тканях. Интересно, что мутации гена $G_s\alpha$ обнаруживаются и у больных с внутримышечными миксомами [синдром Мазабрауда (Mazabraud)], даже в отсутствие фиброзной дисплазии. Это напоминает комплекс Карни (см. выше), который также связан с нарушениями цАМФ-зависимого пути внутриклеточной передачи сигналов.

Нейрофиброматоз 1-го типа

Нейрофиброматоз 1-го типа (болезнь Реклингхаузена), наследуемый как аутосомно-доминантный признак, характеризуется разнообразными кожными проявлениями, включая пятна цвета кофе с молоком, подкожные нейрофибромы, пигментированные пятнышки подмышками и в паху, а также глиомы (например, зрительного нерва) и гамартомы радужки (узелки Лиша). Кроме того, у больных иногда развиваются опухоли эндокринных желез, в том числе феохромоцитомы, гиперпаратиреоз, МРЩЖ и карциноидные опухоли в стенке

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

двенадцатиперстной кишки, продуцирующие соматостатин. Генетический дефект локализован на хромосоме 17q11.2, где расположен ген нейрофибромина. Нейрофибромин представляет собой гомолог p21 Ras-зависимых белков, активирующих ГТФазу, и, как считают, препятствует росту опухолей, регулируя Ras-зависимый сигнальный путь.

Болезнь Гиппеля–Линдау

Для этого аутосомно-доминантного заболевания характерно развитие гемангиобластом сетчатки и мозжечка, рака почки, островковоклеточных опухолей поджелудочной железы, феохромоцитом, а также кистозных образований в почках, поджелудочной железе и придатках яичка. Феохромоцитомы и большинство островковоклеточных опухолей встречаются только при болезни Гиппеля–Линдау 2-го типа, обнаруживаемой в 25–35% случаев. Генетический дефект локализуется на хромосоме 3p25. Белок, кодируемый геном этого локуса, входит в сложный комплекс, участвующий в регуляции экспрессии чувствительных к гипоксии генов, активности убиквитин-лигаз и образования матриксных комплексов фибронектина.

ЛИТЕРАТУРА

МЭН I

Doherty GM: Multiple endocrine neoplasia type 1: duodenopancreatic tumors. Surg Oncol 2003;12:135.
Gibril F et al: Multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger Ellison syndrome. Medicine 2004;83:43. [PMID: 12946484]
Glascock JM, Canty SE: Multiple endocrine neoplasia type 1: fresh perspective on clinical features and penetrance. Surg Oncol 2002;11:143. [PMID: 12356510]
Guo SS, Sawicki MP: Molecular and genetic mechanisms of tumorigenesis in multiple endocrine neoplasia type-1. Mol Endocrinol 2001;15:1653. [PMID: 11579199]
Hughes CM et al: Menin associates with a trithorax family histone methyltransferase complex and with the Hoxc8 locus. Molec Cell 2004;13:567. [PMID: 14992727]
Kivlen MH et al: Reoperation for hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1. Surgery 2001;130:991. [PMID: 11742328]
Milne TA, et al: Menin and MLL cooperatively regulate expression of cyclin-dependent kinase inhibitors. Proc Natl Acad Sci (USA) 2005;102:749. [PMID: 15640349]
Scacheri PC et al: Genome-wide analysis of menin binding provides insights into MEN1 tumorigenesis. PLoS Genetics 2006;2:e51. [PMID: 16604156]
Schussheim DH et al: Multiple endocrine neoplasia type 1: new clinical and basic findings. Trends Endocrinol Metab 2001;12:173. [PMID: 11295574]

МЭН II

Brandi ML et al: Consensus guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:5658. [PMID: 11739416]
Hoff AO et al: Multiple endocrine neoplasias. Annu Rev Physiol 2000;62:377. [PMID: 10845096]
Machens A et al: Malignant progression from C-cell hyperplasia to medullary thyroid carcinoma in 167 carriers of the Ret germline mutations. Surgery 2003;134:425. [PMID: 14555929]
Manie S et al: The Ret receptor function in development and dysfunction in congenital malformation. Trends Genet 2001;17:580. [PMID: 11585664]
Mulligan LM et al: Specific mutations of the RET proto-oncogene are related to disease phenotype in MEN 2A and FMTC. Nat Genet 1994;6:70. [PMID: 7907913]
Wells SA et al: Predictive DNA testing and prophylactic thyroidectomy in patients at risk for multiple endocrine neoplasia type 2A. Ann Surg 1994;3:237. [PMID: 7916559]

Другие заболевания

Riminucci M et al: FGF-23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting. J Clin Invest 2003;112:642. [PMID: 12952917]
Spiegel AM, Weinstein LS: Inherited diseases involving G proteins and G protein-coupled receptors. Annu Rev Med 2004;55:27. [PMID: 14746508]
Stratakis CA et al: Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:4041. [PMID: 11549623]

Гериатрическая эндокринология 24

Сьюзен Л. Гринспен (Susan L. Greenspan), Нейл М. Резник (Neil M.Resnick)

Сокращения

АДА	Американская диабетическая ассоциация	**ПТГ**	паратиреоидный гормон (паратгормон)
ДГЭА	дегидроэпиандростерон	**СМЭР**	селективные модуляторы эстрогенных рецепторов
КРГ	кортикотропин-рилизинг гормон	**СНСАДГ**	синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона
ЛГ	лютеинизирующий гормон		
ЛГРГ	рилизинг-гормон лютеинизирующего гормона		
МПК	минеральная плотность кости	**ТТГ**	тиреотропный гормон (тиреотропин)
НПХ	нейтральный протамин Хагедорна	**ФСГ**	фолликулостимулирующий гормон
ПСА	простатический специфический антиген	**ХГЧ**	хорионический гонадотропин человека

Население стареет. В США доля людей старше 65 лет ежедневно увеличивается больше чем на 1000 человек. Поэтому для эндокринолога очень важно учитывать возрастные изменения эндокринных функций и распространенности эндокринных заболеваний.

Само по себе старение (в отсутствие каких-либо заболеваний) сопровождается постепенным снижением функциональных резервов всех органов и систем (рис. 24.1). Однако, поскольку каждая система обладает значительным функциональным резервом, возраст (до 80–90 лет) лишь в слабой степени сказывается на реальной функции органов и их способности реагировать на стресс. Функции разных органов и систем снижаются с разной скоростью и, кроме того, примерно 75% старых людей страдают, по меньшей мере, одним каким-либо заболеванием. Поэтому проявления эндокринных нарушений у них зависят от исходного состояния органов и тканей. Например, на фоне ишемической болезни сердца и нарушения сердечной проводимости гипертиреоз в старческом возрасте может проявляться мерцательной аритмией и замедлением ритма сокращения желудочков сердца, а у больных, перенесших инсульт, — нарушением сознания или депрессией. Классические признаки болезни Грейвса (например, зоб) могут просто не успеть проявиться. Следует учитывать также, что старые люди из-за многочисленных болезней принимают различные лекарственные средства, что может имитировать или затемнять картину эндокринных расстройств.

ФУНКЦИЯ И ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

У старых людей дисфункция щитовидной железы встречается примерно вдвое чаще, чем у молодых (частота гипотиреоза достигает 7%, а гипертиреоза — 2%). Согласно данным Викгемского исследования в Великобритании, охватывающего 21 000 человек, частота явного гипотиреоза у женщин 75 лет и старше в 10 раз превышает таковую у 20-летних. Явные заболевания щитовидной железы обнаруживаются почти у 9% госпитализированных больных преклонного возраста. Субклинический гипотиреоз (*нормальный уровень T_4 и T_3 в сыворотке при повышенном уровне ТТГ*) встречается еще чаще — в 6–13% случаев (рис. 24.2), особенно у женщин. В старческом возрасте субклинический гипотиреоз переходит в явный со скоростью 2–5% в год. Субклинический гипертиреоз (сниженный уровень ТТГ при нормальной концентрации T_4 в сыворотке) обнаруживается у 2% старых людей (см. рис. 24.2), но скорость его перехода в явный остается неизвестной. Наконец, частота применения тиреоидных гормонов в этом возрасте составляет примерно 7% (10% у женщин и 2% у мужчин).



Рис. 24.1. Возрастные изменения физиологических функций у человека. (*Shock N.W.:* Discussion on mortality and measurement. In: The Biology of Aging: A Symposium. Strehler B.L. et al. [editors]. American Institute of Biological Sciences, 1960. Воспроизведено с разрешения.)

С возрастом в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системе происходят определенные изменения (см. гл. 5 и 18): несколько повышается уровень ТТГ в сыворотке (рис. 24.3) и снижается концентрация общего T_4. Секреция ТТГ сохраняет импульсный характер, хотя ночная его секреция слегка снижается. Наблюдается некоторое снижение уровня T_3 в сыворотке (но обычно в пределах нормальных колебаний). Влияние ТРГ на ТТГ практически не меняется ни у мужчин, ни у женщин. У пожилых женщин чаще (у 32%) находят антитиреоидные антитела в сыворотке, но их присутствие не является специфическим показателем заболеваний щитовидной железы.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Американская специальная комиссия по профилактике не считает целесообразным скрининг всех пожилых лиц на заболевания щитовидной железы. Соответствующие исследования рекомендуются только при высоком риске этих заболеваний (положительный анамнез, в том числе и семейный, облучение и др.). Американская тиреоидная ассоциация рекомендует определять уровень ТТГ в сыворотке у взрослых людей каждые 5 лет. Однако при появлении «атипичных» симптомов тиреоидных заболеваний (например, при обострении сердечных симптомов, изменении психического состояния, падениях и т. п.) это необходимо делать, не дожидаясь окончания 5-летнего срока. Несмотря на высокую чувствительность методов определения ТТГ, часто приходится определять также содержание свободного или общего T_4 в сыворотке, поскольку почти у 98% пожилых и старых людей с несколько сниженным уровнем ТТГ тиреотоксикоз отсутствует.

1. Гипертиреоз

Клинические проявления

В старших возрастных группах уменьшается распространенность болезни Грейвса (хотя она и остается самой частой причиной гипертиреоза) и увеличивается частота узлового токсического зоба. Гипертиреоз часто проявляется обострением и осложнениями исходных заболеваний — сердечно-сосудистых (мерцательная аритмия, застойная сердечная недостаточность, стенокардия, острый инфаркт миокарда) или неврологических (апатия, депрессия, спутанность сознания, утомляемость). Усиление катаболических процессов обусловливает мышечную слабость (особенно четырехглавых мышц бедер), что увеличивает риск падений. Иногда больные обращаются с жалобами на расстройства пищеварения (запоры, потеря аппетита), которые отличаются от таковых у молодых лиц. Вследствие ослабления функции синусового узла и фиброзных изменений в проводящей системе сердца пожилые больные гораздо реже жалуются на сердцебиения (табл. 24.1), но очень низкая концентрация ТТГ в сыворотке втрое увеличивает риск развития мерцательной аритмии. При гипертиреозе в пожилом и старческом возрасте ускоряется потеря костной массы и возрастает частота переломов.

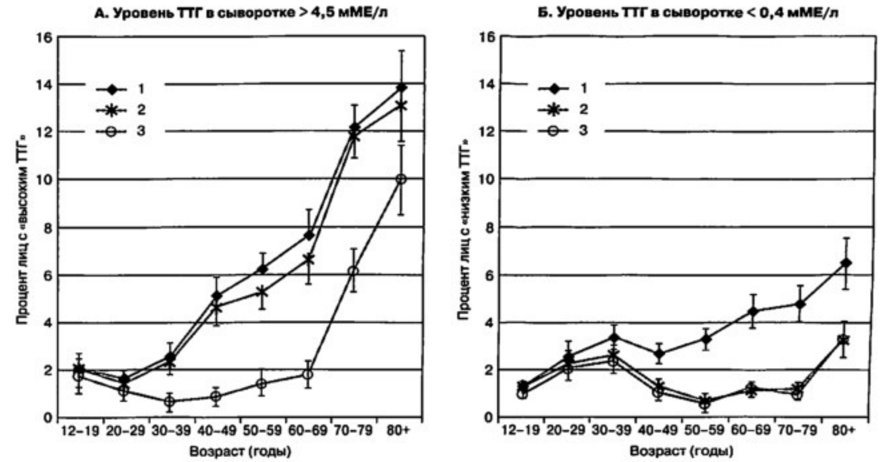


Рис. 24.2. Распространенность высоких и низких уровней ТТГ в зависимости от возраста: 1 — общее население; 2 — лица без тиреоидных заболеваний (отрицательный анамнез, отсутствие зоба и приема тиреоидных препаратов); 3 — лица с отсутствием даже факторов риска тиреоидных заболеваний (приема эстрогенов, андрогенов или лития, беременности, антитиреоидных антител или биохимических признаков гипо- или гипертиреоза). ***А:*** В группе 2 процент лиц с высокой концентрацией ТТГ (> 4,5 мкМЕ/мл) несколько ниже, чем в группе 1, но значительно выше, чем в группе 3. ***Б:*** В группе 2 процент лиц с низкой концентрацией ТТГ значительно ниже, чем в группе 1, и сходен с таковым в группе 3. Обратите внимание на возрастание частоты «низкого ТТГ» в группах 2 и 3 в возрастных интервалах 20–39 лет и после 79 лет. Возрастание частоты «низкого» или «высокого» ТТГ в группе 1 совпадает с таковым в группе 2 и отражает, по-видимому, недостаточность лечения тиреоидных заболеваний. (*Hollowell J.G. et al.:* Serum TSH, T_4 and thyroid antibodies in the United States population [1900 to 1994]: National Health and Nutrition Examination Survey [NHANES III]. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87: 489. Воспроизведено с разрешения.)

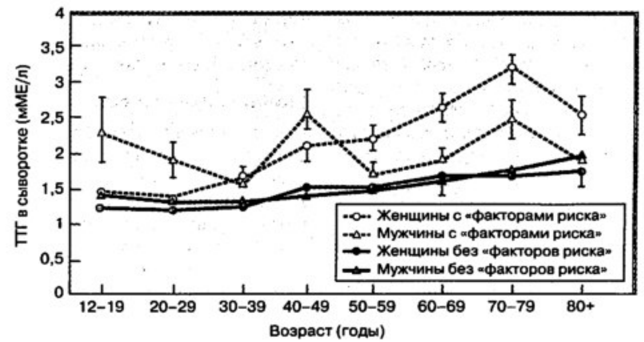


Рис. 24.3. Уровень ТТГ в сыворотке лиц с отсутствием тиреоидных заболеваний и наличием или отсутствием факторов их риска (см. рис. 24.2). В группе с наличием факторов риска уровень ТТГ у женщин, начиная с 30 лет, значительно выше, чем у мужчин. У одного мужчины 45 лет уровень ТТГ превышал 300 мМЕ/л. До 30-летнего возраста в группе с наличием факторов риска уровень ТТГ у мужчин значительно выше, чем в группе с отсутствием таких факторов, но практически не отличается от такового у женщин. (*Hollowell J.G. et al.:* Serum TSH, T_4 and thyroid antibodies in the United States population [1900 to 1994]: National Health and Nutrition Examination Survey [NHANES III]. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87: 489. Воспроизведено с разрешения.)

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

Данные физикального исследования также имеют свои особенности (см. табл. 24.1). Синусовая тахикардия встречается реже; в 69–70% случаев щитовидная железа сохраняет нормальные размеры или вообще не пальпируется; редко отмечается несмыкание век. Офтальмопатия наблюдается реже не только потому, что уменьшается общая частота болезни Грейвса, но и в силу редкости этого проявления в старческом возрасте, даже при наличии данной болезни. Тем не менее такие признаки, как усиление перистальтики кишечника, потеря веса, несмотря на повышение аппетита, тонкий тремор пальцев, ретракция век и повышенная потливость сохраняют свое диагностическое значение.

Диагностика

Как и у более молодых больных, диагноз должен подтверждаться результатами определения уровня ТТГ в сыворотке чувствительным иммунорадиометрическим или хемилюминисцентным методом. Здесь, однако, существует возможность ошибки. В пожилом возрасте причиной снижения уровня ТТГ часто является не гипертиреоз, а различные другие заболевания. Исключить гипертиреоз в таких случаях помогают дополнительные показатели функции щитовидной железы. Особенно трудно диагностировать T_3-токсикоз, поскольку сопутствующие нетиреоидные заболевания ограничивают степень повышения уровня T_3 в сыворотке. Затрудняет диагностику и эутиреоидная гипертироксинемия (также обусловленная нетиреоидными заболеваниями). Кроме того, пожилые люди часто принимают лекарственные средства (например, пропранолол), которые повышают концентрацию T_4 в сыворотке. Пожилые чаще подвергаются исследованиям, требующим применения рентгеноконтрастных средств, и поэтому у них чаще встречается так называемый йод-Базедов. Гипертиреоз в таких случаях обычно непродолжителен.

Наконец, с помощью чувствительных методов определения ТТГ все чаще выявляется субклинический гипертиреоз (нормальные уровни T_4, T_3 и свободного T_4 на фоне сниженной концентрации ТТГ). Он особенно часто обнаруживается при автономной функции узлов щитовидной железы. Субклинический гипертиреоз нередко приводит к остеопорозу и мерцательной аритмии. Недавние исследования свидетельствуют об увеличении частоты нарушения когнитивных функций и общей смертности (в основном от сердечно-сосудистых причин) при субклиническом гипертиреозе.

Лечение

Для смягчения симптомов используют β-адреноблокаторы, но методом выбора у пожилых больных является радиойодтерапия, поскольку она высоко эффективна, не дает осложнений и выгодна с экономической точки зрения. Перед введением радиоактивного йода для достижения эутиреоза и исключения лучевого тиреоидита можно назначать антитиреоидные средства, но они не обеспечивают радикального излечения и в пожилом возрасте более токсичны. Хирургическому лечению из-за связанных с ним осложнений отводят скромное место.

После радиойодтерапии больные сохраняют эутиреоидное состояние в течение 6–12 недель, но в дальнейшем более чем в 80% случаев развивается гипотиреоз, что обусловливает необходимость тщательного наблюдения. Устранение гипертиреоза сопровождается замедлением метаболического клиренса многих лекарственных препаратов, и поэтому может потребоваться уменьшение их дозировок. Пожилых больных с субклиническим гипертиреозом следует наблюдать в течение длительного времени, особенно при использовании ими йодистых соединений.

2. Гипотиреоз

Причинами гипотиреоза в пожилом и старческом возрасте чаще всего бывают тиреоидит Хашимото или предшествующая терапия гипертиреоза (операция или радиойодтерапия). Присутствие антитиреоидных антител в сыворотке или повышенный уровень ТТГ значительно увеличивают риск развития гипотиреоза у пожилых женщин.

Клинические проявления

Гипотиреоз у пожилых и старых людей далеко не всегда привлекает внимание врачей, поскольку его симптомы трудно отличить от проявлений нормального старения. Кроме того, в этом возрасте гипотиреоз чаще проявляется сердечно-сосудистыми симптомами (например, застойной сердечной недостаточностью или стенокардией) или неврологическими изменениями (ослаблением когнитивных функций и слуха, спутанностью сознания, депрессией, парестезиями, психозом или даже комой). Данные физикального исследования также часто оказываются неспецифичными, хотя диагноз можно заподозрить на основании таких признаков, как одутловатость лица, замедление глубоких сухожильных рефлексов и слизистый отек (микседема).

Таблица 24.1. Процент больных с симптомами и признаками тиреотоксикоза[a]

Симптомы и признаки	Средний возраст (годы)		
	81,5 (75–95) n = 25 (I)	68,6 (60–82) n = 85 (II)	40 (5–73) n = 247 (III)
Симптомы (%)			
Потеря веса	44	35	85
Сердцебиения	36	42	89
Слабость	32	28	70
Головокружения, обмороки	20	...	...
Раздражительность	20	38	99
Отсутствие симптомов	8	...	...
Ухудшение памяти	8	...	...
Тремор	8	...	...
Местные симптомы[1]	8	11	...
Зуд	4	4	...
Непереносимость тепла	4	63	89
Признаки			
Пульс > 100/мин	28[2]	58	100
Мерцательная аритмия	32	39	10
Внезапный приступ мерцательной	20[3]	...	...
аритмии	12	35	71
Несмыкание век	8	8	...
Экзофтальм	40	81	97
Истончение кожи	36	89	97
Тремор	8	39	...
Миопатия			
Ускорение рефлексов	24	26	...
Гинекомастия	(1 мужчина)	1	10
Отсутствие признаков	8	...	...
Щитовидная железа (%)			
Не пальпируется или нормальная	68	37	...
Диффузно увеличенная	12	22	100
Многоузловой зоб	12	20	...
Одиночный узел	8	21	...

[1] Дисфагия, ощущение опухоли на шее и т. п.

[2] Включая 5 больных с синусовым ритмом и 2 с мерцательной аритмией.

[3] У 4 из 5 больных кардиоверсия привела к восстановлению синусового ритма.

(I) — *Tibaldi J.M. et al.:* Thyrotoxicosis in the very old. Am J Med. 1986; 81: 619.

(II) — *Davis P.E., Davis F.B.:* Hyperthyroidism in patients over the age of 60 years. Clinical features in 85 patients. Medicine (Baltimore). 1974; 53: 161.

(III) — *Ingbar S.H. et al.:* The Thyroid gland. In: Williams Textbook of Endocrinology. Williams R.H. (editor). Saunders, 1981.

[a] *Tibaldi J.M. et al.:* Thyrotoxicosis in the very old. Am J Med 1986; 81: 619. (Модифицировано и воспроизведено с разрешения.)

Диагностика

Самым чувствительным показателем первичного гипотиреоза является повышенный уровень ТТГ в сыворотке, и именно его следует определять в первую очередь. Диагноз подтверждают низкими концентрациями общего или свободного T_4 в сыворотке. Определять содержание T_3 необязательно. Больше того, это может привести к ошибочному заключению, поскольку снижение уровня T_3 характерно для многих нетиреоидных заболеваний. При постановке диагноза нельзя ориентироваться только на уровень ТТГ, так как он не всегда позволяет отличить явный гипотиреоз от субклинического и, кроме того, может оказаться повышенным вследствие усиленного ночного выброса этого гормона. Импульсный характер секреции ТТГ также может стать источником ошибочного диагноза субклинического гипотиреоза у больного, сохраняющего эутиреоидное состояние. Наконец, уровень ТТГ при гипотиреозе может оставаться в пределах нормальных колебаний из-за приема больным дофаминергических препаратов или кортикостероидов. В таких случаях отличить истинный гипотиреоз от нетиреоидных заболеваний помогает определение свободного T_4 и реверсивного T_3 (см. гл. 18).

Лечение

У пожилых и старых больных заместительная терапия гипотиреоза требует использования меньших доз тиреоидных гормонов. Обычно лечение начинают с 25–50 мкг левотироксина в сутки, увеличивая дозу примерно на 25 мкг каждые 4–6 недель, пока не нормализуется уровень ТТГ. При наличии сердечно-сосудистых заболеваний лечение можно начинать с еще меньших доз (12,5 мкг)

и увеличивать их более постепенно. Препараты высушенной щитовидной железы и T_3 следует исключить, поскольку T_3 не только быстрее разрушается, но и быстрее всасывается и нередко оказывает кардиотоксическое действие. По мере компенсации гипотиреоза изменяется метаболический клиренс других лекарственных препаратов, что требует коррекции их дозировок. В среднем доза левотироксина у пожилых больных составляет 1 мкг/кг в сутки, тогда как в более молодом возрасте — 1,7 мкг/кг в сутки. Необходимо избегать передозировки (контролируя терапию уровнем ТТГ), так как это грозит осложнениями со стороны костной и сердечно-сосудистой систем.

До сих пор неясно, следует ли лечить субклинический гипотиреоз. Почти 70% таких больных остаются в эутиреоидном состоянии не менее 4 лет. Степень риска перехода субклинического гипотиреоза в явный зависит от присутствия микросомальных антител в сыворотке. За больными, не получающими лечения, необходимо тщательное наблюдение. Наибольшему риску развития явного гипотиреоза подвержены больные, ранее перенесшие радиойодтерапию.

3. Многоузловой зоб

Частота многоузлового зоба с возрастом увеличивается. Однако, если это не затрудняет глотания и дыхания, а функция щитовидной железы остается нормальной, можно ограничиться наблюдением за больными, не прибегая к лечению. Прием левотироксина редко уменьшает размеры железы и, хотя может предотвратить дальнейшее ее увеличение, чреват риском развития гипертиреоза: в многоузловом зобе могут существовать очаги автономии.

4. Узлы щитовидной железы и рак

С возрастом увеличивается частота узловых образований в щитовидной железе, особенно у женщин. С помощью УЗИ такие узлы обнаруживаются почти у 40% пожилых женщин. Около 90% узлов доброкачественны, но в случаях их злокачественности прогноз у пожилых людей значительно хуже, чем у молодых, и зависит от размеров узла.

Папиллярный рак щитовидной железы чаще встречается у лиц молодого и среднего возраста. Однако у пожилых прогноз хуже, вероятно, потому, что заболевание выявляется на более поздних стадиях. Фолликулярный рак (на долю которого приходится 15% всех раков щитовидной железы) обычно развивается в среднем и пожилом возрасте. Анапластический рак щитовидной железы также встречается почти исключительно у лиц этой возрастной категории. Он проявляется быстро увеличивающимся плотным образованием на шее, отличается инвазивным ростом и часто метастазирует в отдаленные органы. Прогноз в этих случаях очень плохой (см. гл. 18).

НАРУШЕНИЕ ТОЛЕРАНТНОСТИ К УГЛЕВОДАМ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

СТАРЕНИЕ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ НАРУШЕНИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ К УГЛЕВОДАМ

Даже у совершенно здорового человека уровень глюкозы в крови натощак за каждые 10 лет увеличивается на 1 мг% (0,06 ммоль/л), а прирост этого уровня в ходе стандартного теста на толерантность к глюкозе — на 5 мг% (0,28 ммоль/л). В соответствии с критериями Американской диабетической ассоциации (АДА), та или иная степень нарушения толерантности к глюкозе имеет место почти у 10% пожилых и старых людей. Это может быть связано с изменениями химического состава тела, диеты, физической активности, а также секреции и действия инсулина.

При старении безжировая масса тела уменьшается, а содержание жира в организме увеличивается. Имеется прямая корреляция между процентным содержанием жира и уровнями глюкозы, инсулина и глюкагона в сыворотке натощак. Если исключить этот фактор (ожирение), то зависимость базальных уровней указанных гормонов от возраста исчезает. Однако в пожилом возрасте нарушаются механизмы противодействия гипогликемии (контррегуляция), что связано с ослаблением реакции глюкагона. Кроме того, возможны возрастные изменения импульсного характера секреции инсулина.

К нарушению толерантности к глюкозе приводит также снижение физической активности и низкоуглеводная диета. У больных сахарным диабетом 2-го типа имеет место сочетание инсулинорезистентности, ослабленной секреции инсулина и усиленной печеночной продукции глюкозы. В отсутствие ожирения у пожилых больных сахарным

диабетом секреция инсулина нарушена в большей степени, чем его влияние на утилизацию глюкозы. При ожирении же, напротив, основную роль играет инсулинорезистентость, тогда как секреция инсулина остается практически нормальной. В обоих случаях печеночная продукция глюкозы изменяется незначительно (рис. 24.4). Кроме того, возрастные изменения метаболизма глюкозы зависят от пола: в пожилом возрасте анаэробный гликолиз нарушается у мужчин, но не у женщин. Тем не менее основную роль в нарушении толерантности к углеводам в пожилом возрасте играют такие поддающиеся коррекции факторы, как диета, лекарственные соединения и малая физическая активность.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Клинические проявления

С возрастом распространенность сахарного диабета увеличивается. Согласно данным Национального исследования здоровья и питания (NHANES), проведенного в США в 1999–2000 гг., сахарным диабетом страдают 38,6% людей старше 65 лет. Особенно часто это заболевание встречается среди афроамериканцев, латиноамериканцев и индейцев (рис. 24.5). Кроме того, среди пожилых людей гораздо чаще встречается метаболический синдром, характеризующийся, по меньшей мере, тремя из пяти признаков: абдоминальное ожирение, артериальная гипертония, низкий уровень холестерина ЛПВП, высокая концентрация триглицеридов и повышенный уровень глюкозы натощак. Если в возрастной группе 20–30 лет частота этого синдрома составляет 6,7%, то в 60–70 лет — 43,5%. Метаболический синдром ассоциируется с инсулинорезистентностью и повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (рис. 24.6). У большинства пожилых лиц, страдающих сахарным диабетом, регистрируется диабет 2-го типа. Его проявления в этом возрасте часто атипичны. Например, у многих больных отсутствует полиурия и полидипсия, поскольку с возрастом снижаются скорость клубочковой фильтрации и жажда и увеличивается почечный порог для глюкозы. К неспецифическим проявлениям сахарного диабета у пожилых людей относятся общая слабость, утомляемость, потеря веса и частые инфекции. Наблюдаются также неврологические расстройства — нарушение когнитивных функций, острые приступы дезориентированности во времени и пространстве или депрессия. Возрастает частота потертостей и ссадин и снижается порог боли. При обследовании более 3000 обитателей домов престарелых выяснилось, что сахарный диабет не был ранее диагностирован почти у 30% из них.

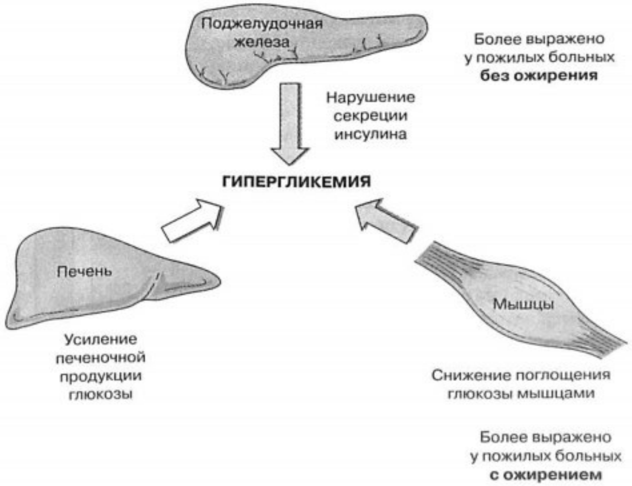


Рис. 24.4. Патогенез сахарного диабета 2-го типа у пожилых людей с ожирением и без него

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

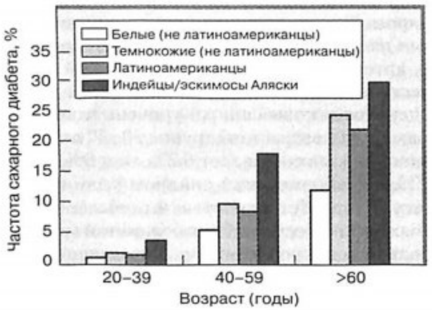


Рис. 24.5. Распространенность известных случаев сахарного диабета среди лиц разного возраста и этнической принадлежности в США в 2002 г. (*Engelgau M.M. et al.:* The evolving diabetes burden in the United States. Ann Intern Med. 2004; 140: 945. Воспроизведено с разрешения.)

Согласно практическим рекомендациям АДА (1998 г.), для диагноза сахарного диабета достаточно обнаружить уровень глюкозы в крови натощак более 126 мг% при двух случайных определениях (в отсутствие острых заболеваний). Проводить 2-часовой тест на толерантность к глюкозе необязательно. Полиурия, полидипсия, необъяснимая потеря веса и уровень глюкозы в плазме более 200 мг% при однократном определении также указывают на сахарный диабет. АДА рекомендует обследовать всех лиц старше 45 лет не реже чем через каждые 3 года; при наличии факторов риска (ишемическая болезнь сердца в семейном анамнезе, курение, артериальная гипертония, ожирение, болезни почек и дислипидемия) обследования необходимо проводить чаще. Поскольку почечный порог для глюкозы в старости повышается, ориентироваться на глюкозурию не следует. Повышение уровня гликозилированного гемоглобина подтверждает диагноз, но этот показатель чаще используют для оценки эффективности лечения, чем при первичной диагностике.

Осложнения сахарного диабета зависят от продолжительности болезни. Поэтому с увеличением продолжительности жизни у пожилых лиц развиваются те же осложнения (нейропатия, нефропатия и ретинопатия), что и в более молодом возрасте. В Британском проспективном исследовании сахарного диабета (UKPDS) оценивали влияние улучшенного контроля гликемии на развитие осложнений. В группе из 3067 больных диабетом 2-го типа (средний возраст 54 года) сравнивали частоту осложнений при обычной терапии и интенсивном лечении производными сульфонилмочевины и инсулином (обеспечивающем поддержание гликемии на уровне < 108 мг%). Больных наблюдали в среднем 10 лет. В подгруппе интенсивного лечения частота микрососудистых осложнений (ретинопатии, нейропатии и нефропатии) оказалась на 25% меньшей. Результаты лечения производными сульфонилмочевины и инсулином не различались. Макрососудистые осложнения встречались в обеих подгруппах с равной частотой, хотя на фоне интенсивной терапии зарегистрирована тенденция к уменьшению числа инфарктов миокарда.

Гипогликемия у пожилых и старых людей приводит к тяжелым последствиям. Такие опасения не должны быть поводом к отмене производных сульфонилмочевины или инсулина, но требуют пристального наблюдения за больными. Как отмечалось выше, в старости нарушаются контррегуляторные реакции на гипогликемию и, что более важно, снижается способность ощущать гипогликемию (и соответственно принимать необходимые меры для ее коррекции). Из-за снижения резервных возможностей головного мозга (вследствие инсультов, амилоидной ангиопатии или болезни Альцгеймера) функциям коры больших полушарий у старых людей труднее восстановиться после приступов гипогликемии.

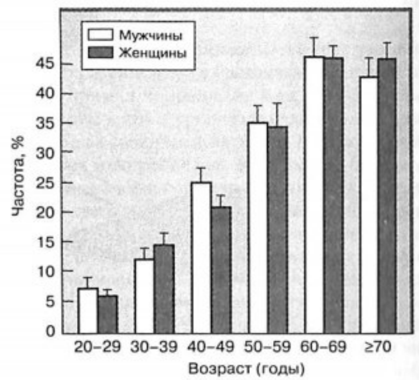


Рис. 24.6. Распространенность метаболического синдрома среди 8814 жителей США старше 20 лет в зависимости от возраста и пола (M ± m). (National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988–1994.)

Лечение

Цель лечения сахарного диабета в пожилом и старческом возрасте заключается в поддержании уровня глюкозы в крови натощак ниже 150 мг% (8,3 ммоль/л), а после еды — ниже 220 мг% (12,2 ммоль/л). Этого подчас трудно добиться, поскольку старые люди вынуждены принимать многие лекарственные средства (например, тиазидные диуретики, фенитоин, глюкокортикоиды), которые повышают содержание глюкозы в крови. Лечение должно быть направлено на устранение симптомов гипергликемии и предотвращение инфекций и развития гиперосмолярной комы. Важно также контролировать артериальное давление и уровень липидов в крови.

Как и в более молодом возрасте (см. гл. 8), начинать следует с коррекции диеты, снижения веса (при его избытке) и индивидуально подобранных физических нагрузок. При сохранении легкой или умеренной гипергликемии [уровень глюкозы в крови натощак 150–300 мг% (8,3–16,7 ммоль/л)] применяют пероральные сахароснижающие средства. Хлорпропамид должен быть исключен, поскольку в силу своего длительного периода полужизни в организме он способствует развитию гипогликемии и гипонатриемии. Часто назначают производные сульфонилмочевины второго поколения — глипизид и глибурид. Эти вещества хорошо переносятся больными, усиливают секрецию инсулина, повышают количество инсулиновых рецепторов и снижают печеночную продукцию глюкозы. Период полужизни глипизида в крови меньше, чем глибурида, и поэтому вероятность развития гипогликемии при его применении меньше. Вместе с инсулином можно применять глимеприд. Этот препарат характеризуется быстрым началом и большей продолжительностью действия. При аллергии к производным сульфонилмочевины используют меглитинид (репаглинид). Однако он обладает малым периодом полужизни, что требует его приема перед каждой едой. Еще одним стимулятором секреции инсулина, крайне редко вызывающим гипогликемию, является натеглинид. Его принимают вместе с пищей. Репаглинид и натеглинид увеличивают первую фазу секреции инсулина в ответ на прием пищи. Два класса соединений снижают инсулинорезистентность — бигуаниды (метформин) и тиазолидиндионы (пиоглитазон и росиглитазон). Метформин преимущественно ограничивает печеночную продукцию глюкозы, не влияя на секрецию инсулина. Кроме того, этот препарат уменьшает периферическую инсулинорезистентность и улучшает липидный профиль. Однако его нельзя применять при почечной недостаточности [при уровне креатинина в плазме ≥ 1,5 мг% (132 мкмоль/л) у мужчин и ≥ 1,4 мг% (124 мкмоль/л) у женщин], что ограничивает его использование у пожилых больных. Гипогликемия при приеме метформина наблюдается редко. Сочетание метформина с производными сульфонилмочевины способствует лучшему контролю гликемии. Побочные эффекты метформина включают диарею, тошноту и потерю аппетита, что также ограничивает его использование у лиц пожилого и старческого возраста. Тиазолидиндионы снижают печеночную продукцию глюкозы и увеличивают ее периферическую утилизацию. Однако тиазолидиндионы могут вызывать задержку жидкости в организме, утяжеляя течение застойной сердечной недостаточности. Поэтому больным пожилого возраста предпочитают назначать другие пероральные сахароснижающие средства. Ингибиторы α-глюкозидазы (акарбоза и миглитол) снижают гипергликемию после еды. Эти препараты применяют либо сами по себе, либо в сочетании с производными сульфонилмочевины. Однако в первом случае они примерно вдвое менее эффективны, чем производные сульфонилмочевины. К побочным эффектам относятся неприятные ощущения в животе и метеоризм. Сочетание низких доз средств с разным механизмом действия позволяет добиться лучшего контроля гликемии, чем при монотерапии, и сопровождается меньшими побочными эффектами. Таким образом, в настоящее время существует множество пероральных сахароснижающих препаратов, которые можно использовать порознь или вместе, но сведения об их применении у лиц старших возрастных групп весьма ограничены. При выборе того или иного из них следует учитывать возможность побочных эффектов, включая гипогликемию, а также стоимость лечения.

Если уровень глюкозы в крови, несмотря на диету, физические упражнения и прием пероральных сахароснижающих препаратов, остается выше 150 мг% (8,3 ммоль/л), то следует начать инсулинотерапию (в сочетании с пероральными средствами или без них). Монотерапию инсулином начинают с 15–30 единиц нейтрального протамина Хагедорна (НПХ) или других препаратов средней длительности действия. Обычно достаточно одной инъекции в сутки. Поскольку у пожилых и старых больных симптомы гипогликемии часто отсутствуют,

в начале инсулинотерапии необходимо проверять уровни глюкозы в крови натощак, после приема пищи и перед сном независимо от наличия таких симптомов. Наконец, как и у молодых больных, крайне важно контролировать артериальную гипертонию и отказаться от курения, поскольку то и другое способствует развитию сосудистых осложнений сахарного диабета. Кроме того, для первичной профилактики таких осложнений у больных из группы высокого риска, равно как и для вторичной их профилактики (у больных, перенесших инфаркт миокарда, инсульт, при наличии приступов стенокардии или заболеваний периферических сосудов) АДА рекомендует принимать аспирин (81–325 мг в сутки). Рекомендуются также ежегодные офтальмологические исследования и профилактические осмотры стоп. Сохраняют свое значение и рекомендации в отношении профилактики гипергликемии у госпитализированных больных. Тщательный контроль гликемии в таких условиях уменьшает осложнения различных заболеваний и лечебных мероприятий и снижает смертность.

Диабетический кетоацидоз в пожилом возрасте развивается крайне редко. Стратегия его лечения не отличается от таковой у более молодых больных (см. гл. 8 и 25). Особое внимание следует уделять коррекции электролитного и водного обмена.

ГИПЕРОСМОЛЯРНАЯ КОМА БЕЗ КЕТОЗА

Клинические проявления

Гиперосмолярная кома без кетоза встречается почти исключительно у больных старших возрастных групп. Факторы, предрасполагающие к ее развитию, включают недостаточное снижение секреции инсулина при гипергликемии и ослабление его действия на периферии, что способствует нарастанию уровня глюкозы в крови. Из-за возрастного повышения почечного порога для глюкозы осмотический диурез развивается лишь при очень высокой гипергликемии; обезвоживанию способствует и ослабление чувства жажды. Концентрация глюкозы в крови часто превышает 1000 мг% (55,5 ммоль/л), что сопровождается резким увеличением осмоляльности плазмы в отсутствие кетоза.

Этот синдром нередко наблюдается у больных диабетом 2-го типа в домах престарелых, которые не всегда потребляют необходимое количество жидкости. Однако почти в трети случаев гиперосмолярная кома развивается в отсутствие сахарного диабета в анамнезе. Чаще всего (в 32–60% случаев) она провоцируется инфекционными заболеваниями, а среди них — пневмонией. Непосредственной причиной гиперосмолярной комы могут быть также лекарственные средства (например, тиазиды, фуросемид, фенитоин, глюкокортикоиды) и любые острые состояния. Больные теряют ориентацию во времени и пространстве, у них развивается сонливость, слабость и, наконец, кома. Возможны генерализованные или очаговые судороги, а также признаки острого нарушения мозгового кровообращения. Характерны резкое уменьшение внутрисосудистого объема, ортостатическая гипотония и преренальная азотемия.

Лечение

Дефицит внеклеточной жидкости составляет в среднем 9 л. Его вначале восполняют физиологическим раствором (особенно при наличии ортостатической гипотонии). После введения 1–3 л изотонического раствора его меняют на 0,45% солевой раствор. Половину дефицита жидкости и ионов необходимо восполнять за первые 24 часа, а остальное — в течение последующих 48 часов.

Инсулинотерапию начинают с внутривенного введения малых доз (10–15 единиц), а затем гормон вводят капельно со скоростью 1–5 единиц в час. Введение инсулина не должно заменять инфузионную терапию, поскольку под его влиянием глюкоза перемещается в клетки и возрастает дефицит внеклеточной жидкости, что приводит к дальнейшему ухудшению функции почек. Как только больной начнет выделять мочу, необходимо начать восполнение дефицита калия. Следует принять меры к устранению или лечению провоцирующих факторов и заболеваний (острый инфаркт миокарда, пневмония или прием определенных лекарственных средств). Хотя метаболические сдвиги удается устранить за 1–2 дня, нарушения психического состояния иногда сохраняются неделями. Более трети больных в дальнейшем могут не нуждаться в инсулинотерапии, но высокий риск рецидива требует тщательного наблюдения за ними (см. гл. 8 и 25).

ОСТЕОПОРОЗ И ОБМЕН КАЛЬЦИЯ

ОСТЕОПОРОЗ

Несмотря на высокую распространенность остеопороза и его осложнений, ложащихся тяжелым бременем на систему здравоохранения, сведения об этом состоянии ограничиваются в основном данными, полученными при исследовании женщин, достигших возраста менопаузы. Однако в наибольшей степени от остеопороза страдают женщины гораздо более позднего возраста. К 70-ти годам переломы позвонков обнаруживаются у 25% женщин; к 80-ти этот показатель приближается к 50%. Более 90% переломов шейки бедра приходится на людей старше 70 лет, и к 90 годам риск такого перелома у женщин составляет 30%. Перелом шейки бедра значительно увеличивает общую заболеваемость, обычно требует госпитализации и почти на 20% повышает смертность. Подходы к диагностике и лечению остеопороза у женщин пожилого и старческого возраста остаются такими же, что и у женщин в возрасте менопаузы или в первые годы после нее, и вопросом об адекватности таких подходов у престарелых женщин заинтересовались лишь недавно.

Определение

Определение остеопороза со временем изменилось. В 1991 г. этому состоянию было дано следующее определение: «заболевание, характеризующееся низкой массой и ухудшением микроструктуры костной ткани, что обусловливает хрупкость костей и увеличение риска переломов». ВОЗ предложила диагностические критерии постменопаузального остеопороза, основанные на результатах измерения минеральной плотности кости (МПК). Остеопороз диагностируют в тех случаях, когда МПК, или содержание минеральных веществ в костях, оказывается на 2,5 стандартных отклонения (SD) ниже средней для лиц в возрасте 30–40 лет (табл. 24.2). Это придает определению количественную размерность. Рекомендации по профилактике и лечению остеопороза требуют учета не только МПК, но и других факторов риска — семейного и личного анамнеза переломов, сниженного веса тела, применения глюкокортикоидов и т. п.

Факторы, влияющие на физиологию костной ткани

Механизмы поддержания целостности костной ткани у женщин перименопаузального возраста и престарелых значительно различаются. Хотя потребление кальция часто недостаточно в обеих возрастных группах, его всасывание с возрастом уменьшается, несмотря на повышение уровня паратгормона (ПТГ) в сыворотке. Это повышение обусловлено не только снижением почечного клиренса гормона, но и вторичным гиперпаратиреозом вследствие дефицита витамина D. У престарелых лиц с нормальным уровнем витамина D концентрация ПТГ в сыворотке значительно ниже, чем при дефиците этого витамина (рис. 24.7).

А. Витамин D

В старости дефицит витамина D встречается очень часто. Явный дефицит этого витамина отмечен почти у 15% престарелых жителей солнечных юго-западных штатов США. Субклинический его дефицит наблюдается еще чаще. Среди обитателей домов престарелых распространенность D-авитаминоза достигает 50%. Это объясняется недостаточным пребыванием старых людей на солнце, нарушением выработки предшественника

Таблица 24.2. Диагностические критерии остеопороза ВОЗ[1]

Диагноз	Критерии
Норма	Минеральная плотность костной ткани снижена не более чем на 1 SD по сравнению со средней у молодых людей. (Критерий Т не менее –1,0.)
Остеопения (низкая масса костной ткани)	Минеральная плотность кости от –1 до –2,5 SD от средней у молодых людей. (Критерий Т: –1 ... –2,5.) У лиц этой группы профилактика потери костной ткани наиболее перспективна
Остеопороз	Минеральная плотность кости ниже –2,5 SD от средней у молодых людей. (Критерий Т < –2,5.)

[1] *Kanis J.A.:* The diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res 1994; 49: 1137. Модифицировано и воспроизведено с разрешенитv.

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

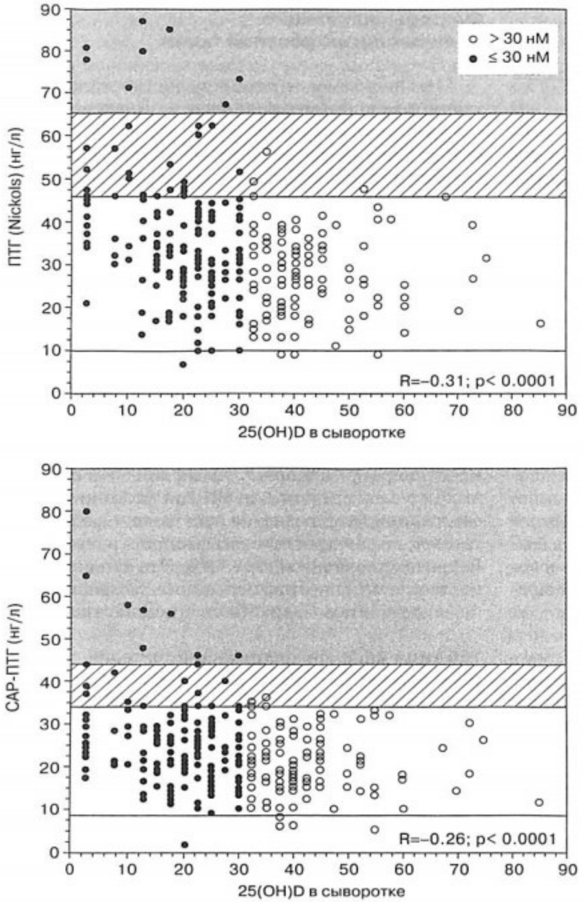


Рис. 24.7. Зависимость уровня ПТГ в сыворотке [измеренного двумя методами — радиоиммунометрически (Allegro), *вверху*, и по активации циклазы (САР), *внизу*] от концентрации 25(OH)D. На обоих графиках серая зона — повышенный уровень ПТГ в общей группе из 280 человек; заштрихованная зона — повышенный уровень ПТГ в группе из 113 человек, у которых концентрация 25(OH)D в сыворотке превышала 30 нмоль/л. Нижняя горизонтальная линия — нижняя граница колебаний уровня ПТГ (у лиц с концентрацией 25(OH)D > 30 нмоль/л). (*Sourberbielle J.C. et al.:* Vitamin D status and redefining serum parathyroid hormone reference range in the elderly. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86: 3086. Copyright © 2001 by The Endocrine Society. Воспроизведено с разрешения.)

витамина в коже, сниженным его потреблением с пищей и, возможно, возрастным снижением количества рецепторов витамина D в двенадцатиперстной кишке. Кроме того, с возрастом нарушается способность превращения этого витамина в его активную форму — $1,25(OH)_2D$. Наконец, низкая МПК и потеря костной массы ассоциируется с полиморфизмом рецепторов витамина у лиц некоторых этнических групп.

Б. Потеря костной массы и изменения структуры костей

Скорость потери костной массы у женщин перименопаузального и преклонного возраста также различна. В период менопаузы происходит быстрая потеря компактного и губчатого вещества костей, а в старости этот процесс прекращается или, во всяком случае, замедляется. Однако более поздние

проспективные исследования свидетельствуют о продолжении потери костной массы у женщин и в старческом возрасте. Скорость этого процесса в бедренной кости составляет в среднем 0,7–1% в год и с возрастом увеличивается (рис. 24.8). Измерение костной массы позвонков (в переднезадней проекции) может приводить к ошибочному заключению из-за наличия остеоартроза, склероза, кальциноза аорты и остеофитов. Поэтому у лиц преклонного возраста более надежные результаты дает измерение МПК бедра.

Кроме того, с возрастом меняется геометрия костей. Обновление компактного вещества кости в старости уже не компенсирует потерю минералов (рис. 24.9). Качественно изменяется и губчатое вещество; трабекулы теряют свою целостность, ломаются и истончаются, что еще больше уменьшает прочность кости и снижает эффективность лечения (рис. 24.10).

В. Факторы риска

Факторы риска переломов в старости также отличаются от таковых у женщин перименопаузального возраста. К 70-летнему возрасту остеопения и остеопороз бедренных костей имеют место примерно у 80% женщин, тогда как к 50-летнему — только у 40% (рис. 24.11). При этом плотность костей в старости у женщин, у которых падение привело и не привело к перелому, практически одинакова (рис. 24.12). Падение часто считают основным фактором риска переломов шейки бедра. Однако ежегодно падают более 30% пожилых

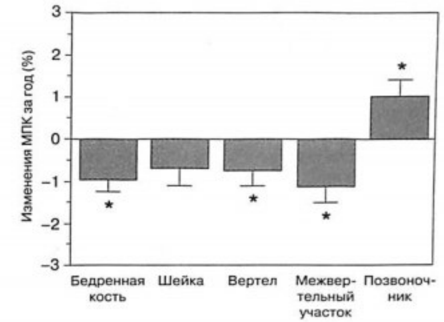


Рис. 24.8. Изменения МПК (г/см², M ± m) в бедре, шейке бедра, большом вертеле, межвертельном участке и позвоночнике у 85 здоровых женщин старше 65 лет (средний возраст 77 лет) за 1 год. (Звездочки — $p < 0,05$). (*Greenspan S.L. et al.:* Femoral bone loss progresses with age: a longitudinal study in women over age 65. J Bone Min Res. 1994; 9: 1959. Модифицировано с разрешения.)

и старых женщин, а переломы возникают лишь менее чем у 5%. Данные, полученные среди обитателей домов престарелых, показывают, что падение на бок, низкая МПК бедра, низкий вес тела, сила ушиба или малая подвижность являются независимыми факторами риска переломов шейки бедра

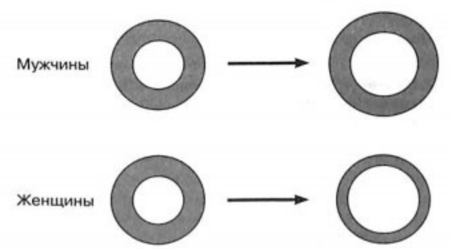


Рис. 24.9. Схема возрастной перестройки компактного вещества кости у мужчин и женщин. У мужчин потеря костной ткани сопровождается увеличением диаметра кости, что частично компенсирует снижение ее прочности. У женщин диаметр кости практически не меняется, и поэтому ее прочность снижается больше, чем у мужчин. (*Ruff C.B., Hayes W.C.:* Sex differences in age-related remodeling of the femur and tibia. J Orthop Res. 1988; 6: 886. Воспроизведено с разрешения.)

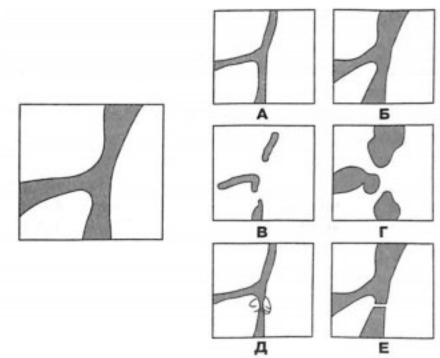


Рис. 24.10. Возможные влияния терапии остеопороза на губчатое вещество кости. ***Слева***: нормальная масса и структура трабекул. Терапия за счет своего анаболического эффекта может восстановить объем и строение истонченной трабекулы (***А, Б***). Однако, если до начала лечения трабекулы потеряли свою целостность, то терапия уже неспособна восстановить их структуру (***В, Г***), особенно если она препятствует заживлению микропереломов (***Д, Е***). (*Kanis J.A.:* Treatment of osteoporotic fracture. Lancet. 1984; 1: 27. Модифицировано и воспроизведено с разрешения.)

(табл. 24.3). К другим фактора риска относятся перелом шейки бедра у матери, перенесенный гипертиреоз, невозможность самостоятельно подняться со стула, нарушение проприоцепции и контрастного зрения, а также прием противосудорожных средств или длительно действующих бензодиазепинов. Сочетание нескольких факторов риска значительно увеличивает вероятность перелома.

Таблица 24.3. Множественный дисперсионный анализ факторов, ассоциированных с переломом шейки бедра у ходячих людей старческого возраста[1]

Фактор	Отношение шансов	95% доверительный интервал	P
Падение на бок	5,7	2,3–14	< 0,001
МПК шейки бедра (г/см²)[2]	2,7	1,6–4,6	< 0,001
Энергия падения (Дж)[3]	2,8	1,5–5,2	≤ 0,001
Индекс массы тела (кг/м²)[2]	2,2	1,2–3,8	0,003

[1] *Greenspan S.L. et al.*: Fall severity and bone mineral density as risk factors for hip fractures in ambulatory elderly. JAMA. 1994; 271: 128.

[2] Рассчитано для снижения на 1 SD.

[3] Рассчитано для повышения на 1 SD.

Обследование

Измерение МПК у всех пожилых людей — безболезненный, неинвазивный и быстрый способ оценки индивидуального риска переломов. В целом, на каждое SD ниже средней МПК относительный риск переломов позвонков или шейки бедра возрастает вдвое. В настоящее время наилучшим методом таких измерений является двухфотонная рентгеновская абсорбциометрия (DXA) бедра или позвоночника (рис. 24.13 и 24.14). Национальная ассоциация остеопороза США и Американская специальная комиссия по профилактике рекомендуют измерять плотность костей у всех женщин старше 65 лет независимо от наличия факторов риска. Чаще всего измеряют только плотность шейки бедра.

Как и при переломах у более молодых лиц, необходимо исключить вторичный остеопороз. Его причинами в пожилом и старческом возрасте часто бывает скрытый гипертиреоз или гиперпаратиреоз. До 10% женщин старше 65 лет получают заместительную терапию тиреоидными гормонами, влияние которых накладывается на результаты измерения МПК в постменопаузальном возрасте. Поэтому нельзя допускать передозировки этих гормонов (поддерживая уровень ТТГ в пределах нормальных колебаний). В старческом возрасте чаще развивается и остеомаляция, сопровождающаяся болями в мышцах и костях. Кроме того, необходимо исключать метастазы рака, миеломную болезнь, печеночные и почечные заболевания, а также нарушения всасывания (особенно у больных, перенесших гастрэктомию). Причиной потери костной массы в пожилом и старческом возрасте может быть также

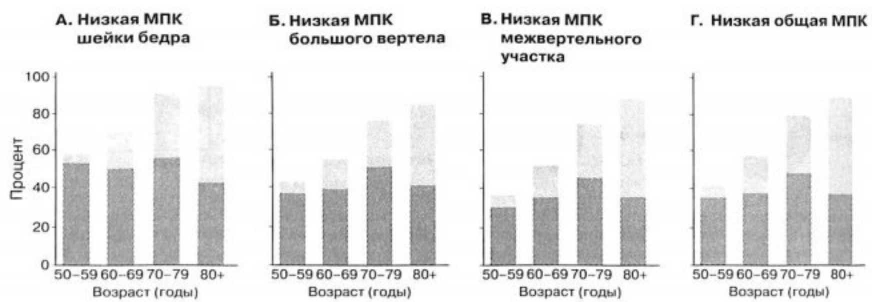


Рис. 24.11. Распространенность низкой МПК бедра среди белых женщин (не латиноамериканок) в зависимости от возраста. Светлые столбики — остеопения, темные — остеопороз. (CDC/NCHS III, phase 1, 1988–91.)

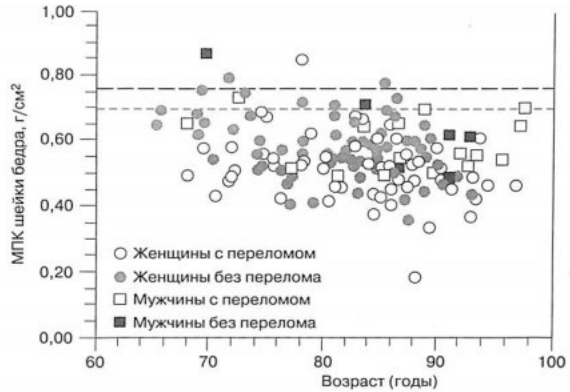


Рис. 24.12. Зависимость возникновения перелома при падении от МПК шейки бедра (г/см²) у женщин разного возраста. Пунктирными линиями показана МПК, на 2,5 ниже максимальной (теоретический порог переломов) для женщин (нижняя) и мужчин (верхняя). Максимальная костная масса (M ± SD) в шейке бедра для женщин составляет 0,895 ± 0,100, а для мужчин — 0,979 ± 0,110 г/см². (*Greenspan S.L. et al.:* Fall severity and bone mineral density as risk factors for hip fractures in ambulatory elderly. JAMA. 1994; 271: 128. Воспроизведено с разрешения.)

прием глюкокортикоидов и противосудорожных средств.

Определение биохимических маркеров скорости обмена костной ткани у лиц старших возрастных групп не может заменить измерения МПК. Однако, поскольку риск переломов зависит не только от снижения МПК, необходимо учитывать и все другие факторы риска, поддающиеся устранению (особенно условия жизни и медикаментозную терапию).

Примерно в 2/3 случаев переломы позвонков остаются бессимптомными. Поэтому при снижении роста на 4–5 см следует искать деформации или компрессионные переломы позвонков на боковом рентгеновском снимке. Остеопороз позвоночника проявляется обычно передней клиновидной деформацией нескольких позвонков ниже T_6 и усилением рисунка их трабекул (рис. 24.15). Такие признаки, как сдавление нервных корешков, передняя клиновидная деформация позвонков, деформация только одного из них (особенно выше T_4) и деструкция отростков, должны вызывать тревогу, поскольку указывают на другие патологические процессы в позвоночнике. Кроме того, пожилые люди могут жаловать на боли в паху при поднятии тяжелых предметов, а обзорная рентгенография при этом не выявляет перелома шейки бедра. В таких случаях для подтверждения диагноза может потребоваться сканирование костей.

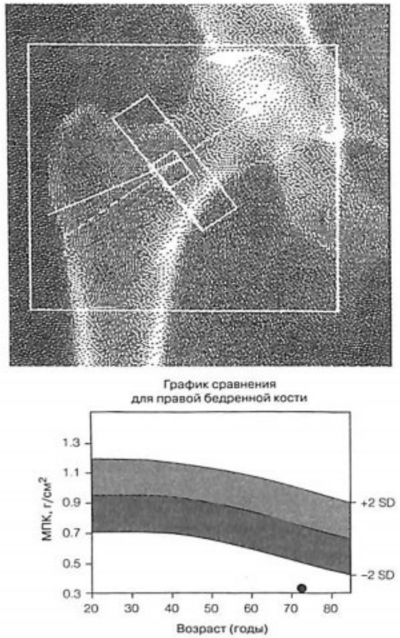
Лечение

Поскольку факторы, влияющие на состояние костной ткани и риск переломов, в перименопаузальном и старческом возрасте существенно различаются, лечебные мероприятия у больных этих возрастных групп также не всегда совпадают.

А. Кальций

Теоретически, добавки кальция могут оказывать положительное действие, поскольку в старости кальций потребляется в меньшем количестве, а способность адаптироваться к низкокальциевой диете в этом возрасте снижена. Согласно рекомендациям Национальной академиии наук (США), потребление кальция должно составлять 1200 мг в день (в дробных дозах). У женщин преклонного возраста (в среднем 84 года) лечение витамином D (800 МЕ/день) и кальцием (1200 мг/день) снижало частоту переломов шейки бедра и увеличивало плотность костей. Кальций содержится не только в молочных продуктах; в настоящее время им обогащают также апельсиновый сок, кукурузные хлопья и различные закуски. Добавки карбоната кальция назначают в дробных дозах с пищей. В случае ахлоргидрии вместо карбоната можно использовать цитрат кальция. Высокие дозы кальция у пожилых людей могут усиливать запор. Чем больше назначено лекарств, тем хуже соблюдается режим лечения, и поэтому больные могут предпочитать таблетки кальция более необходимым лекарственным средствам. Наконец, кальциевые добавки нарушают всасывание цинка, и пожилые люди должны одновременно принимать мультивитаминные препараты, содержащие цинк. Такие слабительные, как семена подорожника, не влияют на всасывание кальция.

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/



		Сравнение с максимальной МПК		Сравнение с МПК для данного возраста	
Участок измерения	**МПК, г/см²**	**T**	**%**	**Z**	**%**
Шейка бедра	0,328	−4,69	39	−2,75	52
Большой вертел	0,176	−5,22	25	−3,77	32
Межвертельный участок	0,428	−4,34	39	−2,93	49
Вся бедренная кость	0,330	−5,02	35	−3,37	45
Область Варда	0,180	−4,74	24	−2,04	43

Рис. 24.13. По данным двухфотонной рентгеновской абсорбциометрии, МПК всего бедра составляет у данной больной 0,330 г/см² (черная точка на графике сравнения). Критерий T для шейки бедра −4,69, а для всего бедра −5,02. На графике сравнения показаны средние повозрастные значения МПК ± 2SD для женщин (NCHS III). Критерий T отражает разницу в SD между МПК у больной и максимальной МПК у женщин, а критерий Z — разницу в SD у больной и средней МПК для данного пола и возраста; % — МПК (в %) от средней максимальной МПК или средней МПК для данного возраста. (Bone densitometry report, QDR-4500C bone densitometer, Hologic Inc, Waltham, Massachusetts. Адаптировано.)

Б. Витамин D

В старости очень часто встречается дефицит витамина D, необходимого для всасывания кальция, минерализации костей и повышения силы мышц. Современные рекомендации Национальной академии наук США предусматривают потребление 400–800 МЕ (10–20 мкг) этого витамина в сутки. Его можно принимать в виде чистой добавки холекальциферола (по 400 МЕ), в составе мультивитаминных комплексов (суточная доза большинства которых содержит 400 МЕ витамина D) или вместе с кальцием. Результаты лечения остеопороза кальцитриолом [1,25 $(OH)_2D$] неоднозначны, хотя в одном из исследований наблюдалось некоторое снижение частоты компрессионных переломов позвонков. Частота возможных побочных эффектов такого лечения (гиперкальциемия, нефролитиаз и нефрокальциноз) остается неизвестной.

В. Физические нагрузки

Влияние физических упражнений на динамику остеопороза у пожилых людей изучено недостаточно. В одном из исследований трехлетняя программа физических нагрузок приводила у пожилых женщин к повышению содержания минералов в костях предплечья. Интенсивные физические тренировки в течение 1 года у женщин 60 лет (в среднем) замедляли потерю массы бедренных костей, увеличивали мышечную силу и помогали сохранять равновесие. В качестве нагрузки часто используют ходьбу по 30 минут 3 раза в неделю.

Г. Бисфосфонаты

Бисфосфонаты (негормональные вещества, ингибирующие резорбцию костной ткани) являются эффективными средствами лечения и профилактики остеопороза и составляют основу терапии этого состояния у людей старших возрастных групп. По данным трехлетнего проспективного исследования, аминодифосфонаты (алендронат и ризедронат) у женщин после менопаузы увеличивали массу позвоночника (на 5–8%) и бедренных костей (на 3–4%). Переломы позвонков и шейки бедра в этой группе наблюдались примерно вдвое реже, чем в контрольной. Улучшение отмечено и среди обитателей домов престарелых. Эти средства обычно хорошо переносятся, что очень важно, когда речь идет о престарелых людях. Кроме того, алендронат и ризедронат можно принимать всего 1 раз в неделю. При стероидном остеопорозе применяют только алендронат или ризедронат, хотя в настоящее время испытываются и другие средства. Еще один аминодифосфонат, ибандронат, также увеличивал массу позвоночника и бедренных костей и снижал частоту переломов позвонков. Ибандронат выпускается в виде перорального препарата для приема 1 раз в месяц или для внутривенного введения 1 раз в 3 месяца.

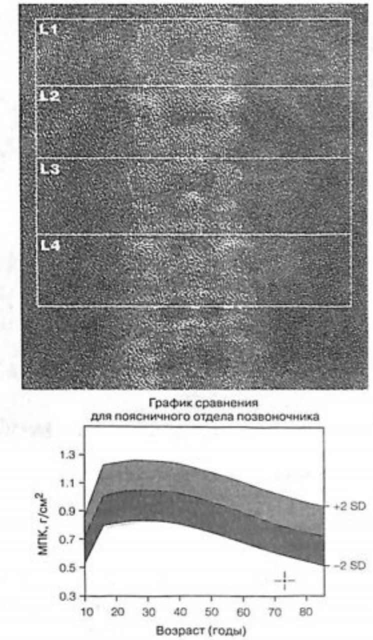
Д. Эстрогены и селективные модуляторы эстрогенных рецепторов

Многочисленные данные свидетельствуют о замедлении потери костной массы и снижении частоты переломов позвонков и шейки бедра под влиянием эстрогенной терапии в период менопаузы. Такая терапия сохраняет свою эффективность, по меньшей мере, до 70-летнего возраста. Однако у женщин, получающих конъюгированные эстрогены с медроксипрогестероном, было обнаружено не только значительное снижение частоты переломов шейки бедра и других остеопоротических переломов, но и увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний, рака молочной железы и тромбоэмболий. Учитывая этот риск, а также существование других эффективных средств лечения остеопороза, заместительную гормональную терапию больше не рекомендуют.

Селективные модуляторы эстрогенных рецепторов (СМЭР) являются как агонистами, так и антагонистами эстрогенов. В лечении постменопаузального остеопороза используют ралоксифен. Хотя этот препарат слабее действует на МПК, чем заместительная эстрогенная терапия, все же он примерно на 50% снижал частоту переломов позвонков, не вызывая при этом мастодинии, влагалищных кровотечений или утолщения эндометрия. Ранее было показано, что ралоксифен снижает уровень холестерина и препятствует развитию рака молочной железы. Влияние этого препарата на частоту переломов других костей, в частности — шейки бедра, не установлено.

Е. Другие средства и способы лечения

Хотя при остеопорозе применяют кальцитонин, его влияние на частоту переломов остается недоказанным. Этот препарат дорог и, кроме того, его инъекции плохо переносятся больными пожилого возраста. При интраназальном введении кальцитонина (в виде аэрозоля) наблюдалось уменьшение частоты переломов позвонков, но не шейки бедра; не увеличивалась и МПК бедренных костей. По данным



		Сравнение с максимальной МПК		Сравнение с МПК для данного возраста	
Участок измерения	**МПК, г/см²**	**T**	**%**	**Z**	**%**
L1	0,305	−5,63	33	−3,62	43
L2	0,406	−5,66	39	−3,42	52
L3	0,382	−6,38	35	−4,03	46
L4	0,495	−5,65	44	−3,23	58
L1–L4	0,410	−5,79	39	−3,53	51

Рис. 24.14. По данным двухфотонной рентгеновской абсорбциометрии, МПК поясничного отдела позвоночника (L1–L4) составляет у данной больной 0,410 г/см² (крестик на графике сравнения). Критерий T −5,79. На графике сравнения показаны средние повозрастные значения МПК ± 2SD для женщин (Hologic Inc, Waltham, Massachusetts). (Bone densitometry report, QDR-4500C bone densitometer, Hologic Inc, Waltham, Massachusetts. Адаптировано.)



Рис. 24.15. На боковой рентгенограмме грудного отдела позвоночника видна передняя клиновидная деформация позвонков. (Clinical Crossroad: A 73-year-old women with osteoporosis. JAMA. 1999; 281: 1531. Воспроизведено с разрешения.)

ряда популяционных исследований, прием тиазидных диуретиков ассоциируется с меньшим риском перелома шейки бедра, но эти наблюдения не были подтверждены; не установлены также оптимальные дозы и необходимая продолжительность приема тиазидов. В единственном рандомизированном исследовании по данному вопросу (SHEP) отмечено некоторое учащение падений и переломов среди лиц, принимающих тиазидные диуретики.

ПТГ (1–34) значительно увеличивал МПК позвонков (на 9,7% за 18 месяцев) и снижал частоту переломов позвонков и других костей при постменопаузальном остеопорозе. Препарат вводили подкожно каждый день.

Относительно недорогим способом профилактики переломов шейки бедра у ослабленных пожилых людей является ношение нижнего белья с плотными прокладками вдоль наружной стороны бедер (hip protectors). Основной недостаток этого способа — неудобство для больных.

Относительно новыми способами являются вертебропластика и кифопластика — введение полиметилметакрилата в поврежденные позвонки больным с упорными болями в спине. Эффективность этих способов не проверялась в контролируемых исследованиях, и неизвестно, как это сказывается на состоянии соседних позвонков.

Резюме

Хотя методы лечения и профилактики постменопаузального остеопороза не обязательно эффективны в старческом возрасте, все же и для лиц этой возрастной категории можно рекомендовать прием витамина D (20 мкг, или 800 МЕ в день) и кальция (в общей дозе 1200 мг в день), а также программы индивидуально подобранных физических упражнений. Применение бисфосфонатов, СМЭР, ПТГ или других средств требует индивидуальных показаний.

Большее внимание, вероятно, следует уделять риску падений. Его можно снизить за счет отмены (по возможности) тех лекарственных средств, которые притупляют сознание, снижают способность удерживать равновесие или артериальное давление. К ним относятся длительно действующие бензодиазепины, трициклические антидепрессанты, антипсихотические соединения, гипотензивные средства и вещества, обладающие побочным антихолинергическим действием. Важно также устранять обратимые сенсорные нарушения и приучать больных избегать резких движений и плохо освещенных улиц. При нарушениях походки следует применять вспомогательные устройства.

Поскольку МПК у пожилых лиц с переломом шейки бедра и без него практически одинакова (см. рис. 24.12), в обоих случаях проводят одни и те же диагностические, профилактические и лечебные мероприятия.

ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ

Клинические проявления

Распространенность гиперпаратиреоза с возрастом увеличивается. Если среди женщин до 40 лет он встречается с частотой менее 10 случаев на 100 000, то после 60-летнего возраста его частота возрастает до 190 на 100 000. Более половины всех случаев этого заболевания регистрируется у лиц старше 65 лет. Гиперпаратиреоз в пожилом и старческом возрасте обычно протекает легко и обнаруживается лишь при случайном определении уровня кальция в сыворотке. Однако некоторые больные старших возрастных групп испытывают слабость, утомляемость, депрессию и головокружения уже при относительно небольшом повышении уровня кальция [до 11–12 мг% (2,8–3,0 ммоль/л)]. Частой жалобой являются и запоры. При дифференциальной диагностике гиперкальциемии у пожилых необходимо учитывать возможность и других ее причин, особенно миеломную болезнь, злокачественные опухоли, интоксикацию витамином D и прием тиазидных диуретиков (см. гл. 19).

Лечение

При наличии симптомов и уровне кальция в сыворотке более 12 мг% (3 ммоль/л) методом выбора является паратиреоидэктомия, которая легко переносится пожилыми больными. При меньшем уровне кальция выбрать способ лечения труднее, тем более что симптомы и признаки гиперпаратиреоза встречаются у лиц старших возрастных групп и в отсутствие этого заболевания. Кроме того, у больных с уровнем кальция менее 11 мг% (2,8 ммоль/л) симптомы могут полностью отсутствовать в течение 10 лет и более. Поэтому в таких случаях к вопросу о необходимости операции следует подходить индивидуально.

При гиперпаратиреозе в старческом возрасте можно использовать цинакальцет (кальцимиметик, который связывается с кальциевым рецептором на клетках околощитовидных желез). Это вещество быстро нормализует содержание кальция в сыворотке и снижает уровень ПТГ. У женщин эффективен курс эстрогенов. Этинилэстрадиол (30–50 мкг/сутки) или конъюгированные эстрогены (0,625–1,25 мг/сутки) препятствуют влиянию ПТГ на кости и снижают концентрацию кальция в сыворотке в среднем на 0,8 мг% (0,2 ммоль/л) и его экскрецию с мочой. Однако опасности, связанные с приемом эстрогенов (см. выше), ограничивают их применение. Мужчинам и женщинам с более высоким уровнем кальция в сыворотке можно назначить фосфаты внутрь, хотя побочные эффекты этих препаратов (со стороны желудочно-кишечного тракта) и эктопическое обызвествление в пожилом возрасте представляют большую опасность. Еще более рискованно применение фуросемида, поскольку он способствует обезвоживанию и развитию гиперкальциемии. С другой стороны, эффективность паратиреоидэтомии у пожилых больных не уступает таковой у более молодых лиц в отношении частоты излечения, осложнений и смертности. У больных старческого возраста рекомендуется ограниченная прицельная паратиреоидэктомия с определением уровня ПТГ в ходе операции, что повышает шансы на успех хирургического лечения и облегчает саму операцию.

НАРУШЕНИЯ ВОДНОГО БАЛАНСА

Возрастные изменения функции почек и гомеостатических механизмов сопровождаются значительными сдвигами в водном балансе. С возрастом снижается почечный кровоток, уменьшается масса коркового вещества почек и количество клубочков, ослабевает функция почечных канальцев, хотя масса мозгового вещества почек сохраняется. После 30-летнего возраста скорость клубочковой фильтрации за каждые 10 лет снижается в среднем на 10 мл/мин. Наибольшее клиническое значение имеет, однако, возрастное снижение клиренса креатинина, которое связано в основном с повышенным артериальным давлением. В силу характерного для старости уменьшения мышечной массы уровень креатинина в сыворотке не изменяется, и поэтому не точно отражает степень нарушения функции почек.

С возрастом существенно изменяются и внепочечные модуляторы водного баланса. Хотя базальный уровень вазопрессина, его период полужизни, метаболический клиренс и объем распределения остаются такими же, как у молодых людей, реакция этого гормона на стимуляцию резко меняется. Гиперосмолярные стимулы увеличивают его уровень в сыворотке в 5 раз больше, чем в молодом возрасте, что повышает вероятность развития гипонатриемии. С другой стороны, в пожилом и старческом возрасте нарушается реакция вазопрессина на ночное обезвоживание и изменение положения тела. Кроме того, снижаются базальные и стимулированные уровни ренина и альдостерона в сыворотке. Базальный же уровень предсердного натрийуретического пептида, напротив, в старости втрое превышает таковой у молодых людей. Наконец, в старости (особенно у ослабленных лиц) изменяется и порог ощущения жажды.

Помимо физиологических сдвигов, нарушению водного баланса у стариков способствуют многочисленные болезни (заболевания почек, артериальная гипертония, застойная сердечная недостаточность), прием многих лекарственных средств (снотворные, диуретики, литий, хлорпропамид, карбамазепин, амфотерицин В), а также внутривенное введение гипотонических растворов и гипертонических рентгеноконтрастных соединений.

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

ГИПЕРНАТРИЕМИЯ

Клинические проявления

Среди поступающих в клиники больных старческого возраста гипернатриемия обнаруживается в 1–3% случаев, что чаще, чем среди уже находящихся в стационарах. Признаки и симптомы этого состояния обычно неспецифичны (сонливость, слабость, помутнение сознания, депрессия и т. п.). Гипернатриемия может быть связана с нарушением механизмов жажды, почечными заболеваниями, приемом седативных средств, ограничением доступа к воде, избыточными ее потерями при лихорадке и сниженной реакцией на вазопрессин.

Лечение

Как и у молодых людей, лечение начинают с коррекции внутрисосудистого объема изотоническим физиологическим раствором; затем дефицит воды компенсируют полунормальным (0,45%) солевым раствором. Примерно 30% дефицита жидкости необходимо восполнять в первые сутки, а остальное — в течение следующих 24–48 часов.

ГИПОНАТРИЕМИЯ

Клинические проявления

Распространенность гипонатриемии среди госпитализированных больных составляет примерно 2,5%; в гериатрических отделениях она выше, а среди обитателей домов престарелых достигает 25%. Симптомы и признаки часто неспецифичны и включают сонливость, слабость и помутнение сознания. К развитию гипонатриемии предраспологают чрезмерная реакция вазопрессина на осмолярные стимулы, сниженная способность выводить водную нагрузку и тенденция к усиленной экскреции натрия, характерная для старческого возраста. Кроме того, лица старших возрастных групп часто принимают медикаментозные средства и страдают заболеваниями, нарушающими экскрецию свободной воды. К лекарственным веществам, которые способствуют развитию гипонатриемии, относятся трициклические антидепрессанты, фенотиазины, ингибиторы обратного захвата серотонина и ангиотензинпревращающего фермента. Частыми причинами гипонатриемии в старческом возрасте являются синдром неадекватной секреции антидиуретического горомона (СНСАДГ) и прием тиазидов. В гериатрических отделениях клиник примерно у 50% больных с гипонатриемией обнаруживается СНСАДГ.

Лечение

Лечение гипонатриемии в старческом возрасте не отличается от такового у более молодых лиц (см. гл. 6 и 25).

ГИПОРЕНИНОВЫЙ ГИПОАЛЬДОСТЕРОНИЗМ

Гипорениновый гипоальдостеронизм в старческом возрасте обычно наблюдается у больных с сахарным диабетом и легкой почечной недостаточностью. Симптомы, как правило, отсутствуют, и гиперкалиемия и ацидоз обнаруживаются при случайном исследовании. С другой стороны, β-адреноблокаторы, усиливающие нарушение внепочечных механизмов регуляции калиевого обмена, могут вызывать симптомы гиперкалиемии (например, блокаду сердца). После устранения причин гиперкалиемии больные прекрасно реагируют на небольшие дозы флудрокортизона (0,05 мг/сутки) или фуросемида в сочетании с ограничением калия.

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ И СТРЕСС

С возрастом уровень кортизола увеличивается на 20–50%. Возрастают его уровни ночью и утренние подъемы у женщин (но не у мужчин); становится более выраженным суточный ритм секреции этого гормона (рис. 24.16). Старение сопровождается повышением скорости продукции кортизола (независимо от массы тела), что обусловливает увеличение суточного уровня свободного гормона. Секреция дегидроэпиандростерона (ДГЭА) с возрастом снижается, но здоровые пожилые люди не нуждаются в его добавках.

У здоровых лиц реакции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на инсулиновую гипогликемию, метирапон, дексаметазон, АКТГ и кортикотропин-рилизинг гормон (КРГ) не зависят от возраста (рис. 24.17).

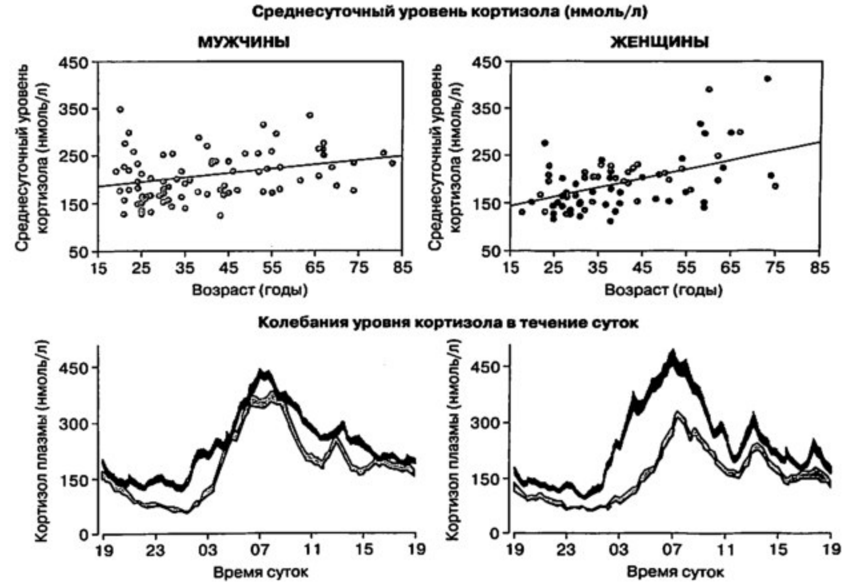


Рис. 24.16. ***Вверху:*** Возрастные изменения среднесуточного уровня кортизола у мужчин и женщин. Коэффициенты корреляции для линейной регрессии составляют 0,29 для мужчин ($p < 0{,}002$) и 0,50 для женщин ($p < 0{,}0001$). Половые различия в наклоне кривых регрессии статистически незначимы. ***Внизу:*** Средние суточные колебания уровня кортизола у мужчин и женщин старше 50 лет ($n = 25$ и 22 соответственно; синие кривые) и в возрасте 20–29 лет ($n = 29$ и 20 соответственно; серые кривые). Толщина линий в каждой точке отражает $M \pm m$. (*Cauter E., Leproult R., Kupfer D.J.:* Effect of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol. J Clin Endocrinol Metab. 1996; 81: 2468. Copyright © 1996 by The Endocrine Society. Воспроизведено с разрешения.)

НАРУШЕНИЯ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ СИСТЕМЫ

1. Нарушение реакции на стресс

Несмотря на сохранение в старости нормальной реакции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на диагностические пробы, реакция на более интенсивный стресс у пожилых и старых людей изменяется. Хотя степень повышения уровня кортизола в ответ на хирургическую операцию у молодых и старых больных одинакова, в последнем случае длительность такого повышения часто оказывается большей, чем в молодости. У физически крепких пожилых женщин продукция кортизола в период восстановления после физической нагрузки выше, чем у молодых. У больных сахарным диабетом и артериальной гипертонией, как и при болезни Альцгеймера, наблюдается также более сильная и длительная реакция АКТГ и кортизола на КРГ. Связано ли характерное для старости учащение случаев артериальной гипертонии, нарушения толерантности к глюкозе, атрофии мышц и снижения иммунитета с этими гормональными сдвигами, неизвестно. Однако повышение уровня кортизола в моче служит независимым предиктором остеопоретических переломов у пожилых и старых лиц.

2. Гиперфункция надпочечников

Хотя синдром Кушинга в старости встречается редко, его довольно трудно диагностировать, поскольку гормональные сдвиги при этом можно принять за обычные признаки старения. Такие признаки, как артериальная гипертония, нарушение толерантности к глюкозе, увеличение массы тела и остеопороз у пожилых людей менее специфичны, чем у молодых. Однако в обоих случаях

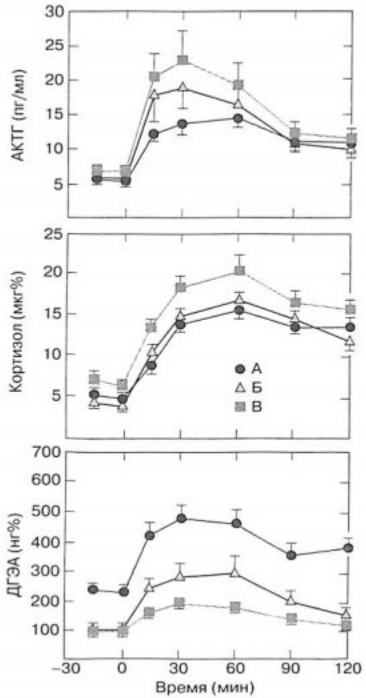


Рис. 24.17. Средние уровни АКТГ (*вверху*), кортизола (*в середине*) и ДГЭА (*внизу*) до и в течение 120 минут после одномоментного внутривенного введения овечьего КРГ (1 мкг/кг). А — возрастная группа 21–49 лет (в среднем 35,2 лет; n = 19); Б — возрастная группа 50–69 лет (в среднем 60,7 лет; n = 15); В — возрастная группа 70–86 лет (в среднем 77,1 лет; n = 15). (*Pavlov E.P. et al.:* Responses of plasma adrenocorticotropin, cortisol and dehydroepiandrosterone to ovine corticotrophin-reltasing hormone in healthy aging men. J Clin Endocrinol Metab. 1989; 62: 767. Воспроизведено с разрешения.)

диагностические критерии синдрома Кушинга одинаковы (см. гл. 20).

3. Надпочечниковая недостаточность

Пожилые и старые люди с интактными надпочечниками часто жалуются на слабость, утомляемость, похудание, обмороки и артралгии. Эти симптомы типичны для более молодых людей с надпочечниковой недостаточностью. Наиболее специфичным признаком надпочечниковой недостаточности в старости является гиперпигментация. Лабораторные данные не отличаются от таковых при надпочечниковой недостаточности в более молодом возрасте и включают азотемию, гипогликемию, гипонатриемию, гиперкалиемию и эозинофилию. Поскольку метаболический клиренс кортизола с возрастом замедляется, пожилые больные обычно нуждаются в меньших заместительных дозах кортизола (см. гл. 20).

ИЗМЕНЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У МУЖЧИН

Известно, что общая сексуальная активность с возрастом снижается, но физиологические сдвиги в состоянии гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной системы изучены недостаточно. Проспективные исследования свидетельствуют о возрастном снижении уровней общего и свободного тестостерона, которые чаще достигают значений, характерных для гипогонадизма (рис. 24.18 и 24.19). У госпитализированных престарелых лиц содержание общего и биологически активного тестостерона оказывалось сниженным более чем на 40–65%. Повышение уровней фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ), как и ослабление реакции тестостерона на хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), указывают на снижение количества или реактивности тестикулярных клеток Лейдига. Однако с возрастом снижается и отношение биологически активного ЛГ к иммунореактивному. Наконец, ослабление реакции гонадотропинов на рилизинг-гормон лютеинизирующего гормона (ЛГРГ) свидетельствует о возрастных изменениях на гипофизарном уровне.

Как показывают эпидемиологические исследования, снижение уровня тестостерона ассоциируется с уменьшением массы и силы мышц, уменьшением массы костной ткани, увеличением содержания жира в организме и инсулинорезистентностью. Однако целесообразность заместительной терапии тестостероном у пожилых мужчин не установлена. Возможные вредные эффекты такой терапии включают расстройство сна и полицитемию. Опасение вызывает также влияние андрогенов на сердечно-сосудистую систему и предстательную железу. Поэтому здоровым мужчинам старших возрастных групп применять андрогены не рекомендуется. Эффективность и безопасность

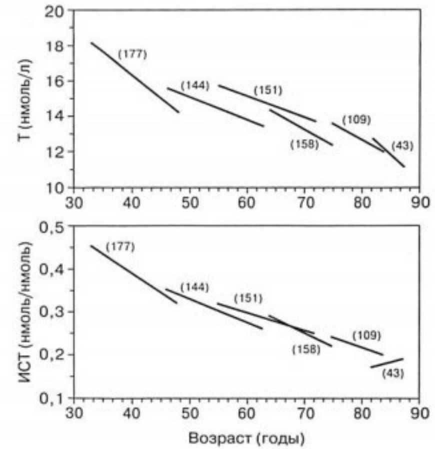


Рис. 24.18. Влияние старения на уровень тестостерона (Т) и индекс свободного тестостерона (ИСТ). Содержание тестостерона и глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), определяли, по меньшей мере, двукратно. Наклон каждого отрезка — средний из индивидуальных наклонов за каждое десятилетие у мужчин в возрастном интервале 30–90 лет. В скобках указано число мужчин в каждой возрастной группе. За исключением индекса свободного тестостерона у лиц старше 80 лет, оба показателя с возрастом продолжают снижаться. Разница в наклонах этих показателей у мужчин разного возраста статистически незначима. ИСТ = Т/ГСПГ. (*Harman S.M. et al.:* Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86: 724. Copyright © 2001 by The Endocrine Society. Воспроизведено с разрешения.)



Рис. 24.19. Зависимость распространенности гипогонадизма у мужчин от возраста. Высота столбиков — процент мужчин в каждом возрастном интервале (с 20 по 90 лет), у которых, по меньшей мере, при однократном определении уровень общего тестостерона (темные столбики) в сыворотке был меньше 11,3 нмоль/л (325 нг%) или индекс свободного тестостерона (заштрихованные столбики) — ниже 0,153 нмоль/нмоль, что характерно для гипогонадизма. Над каждой парой столбиков указано число мужчин, обследованных в соответствующем возрастном интервале. Доля мужчин с гипогонадизмом (по обоим критериям) после 50 лет прогрессивно нарастает, причем с возрастом увеличивается и разница между критериями. Индекс свободного тестостерона (ИСТ) — отношение общего тестостерона к глобулину, связывающему половые гормоны (ГСПГ). (*Harman S.M. et al.:* Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86: 724. Copyright © 2001 by The Endocrine Society. Воспроизведено с разрешения.)

такой терапии требуют специальных клинических исследований.

Корреляция между сексуальной активностью и возрастными гормональными сдвигами довольно слаба. С возрастом снижается объем эякулята, количество и подвижность сперматозоидов в нем; доля аномальных сперматозоидов увеличивается. Снижается и надпочечниковая продукция ДГЭА и ДГЭА-сульфата. Однако уровень этих стероидов не коррелирует с возрастным снижением когнитивных функций, а польза от заместительного введения ДГЭА не доказана. Тем не менее исследования этого вопроса продолжаются.

С возрастом все чаще отмечается **эректильная дисфункция (импотенция)**, но неясно, связана ли она с гормональными сдвигами. Распространенность эректильной дисфункции среди мужчин моложе 45 лет составляет 5%, а среди лиц старше 75 лет — 50%. Однако более 90% мужчин старших возрастных групп страдают различными заболеваниями или принимают препараты, которые могут сказываться на потенции. Кроме того, почти у 30% мужчин старше 76 лет эректильная дисфункция развивается после простатэктомии, тогда как в более молодом возрасте такая операция вызывает импотенцию только в 3–11% случаев. Очень часто эректильная дисфункция у одного и того же человека обусловливается сочетанием многих причин — психосоциальных, нервно-сосудистых, метаболических (сахарный диабет), лекарственных и т. д.

Прием тех или иных лекарственных средств и заболевания сосудов у мужчин старших возрастных групп играют большую роль в качестве причин импотенции, чем у более молодых.

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ ГИПЕРПЛАЗИЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Патогенез добракачественной гиперплазии предстательной железы выяснен недостаточно. Однако считается, что тестикулярные андрогены играют пермиссивную роль в развитии аденом простаты. Это представление служит основанием для использования антиандрогенов в терапии данного заболевания. Применяют агонисты ЛГРГ (нафарелин, лейпролид, бусерелин), ингибиторы андрогенных рецепторов (ципротерона ацетат, флутамид) и ингибиторы 5α-редуктазы (финастерид). В целом эти средства уменьшают размер предстательной железы на 25–30%, но их влияние на нарушения мочеиспускания, связанные с доброкачественной гиперплазией простаты, выражено существенно меньше, чем влияние α-адреноблокаторов. Финастерид, например, ослабляет дизурические симптомы только у 30% мужчин, причем статистически значимый эффект наблюдался только через 11 месяцев. Согласно результатам одного из исследований, финастерид снижал частоту задержек мочи и необходимость хирургической операции, но из 15 мужчин, принимавших этот препарат в течение 4 лет, такой эффект был зарегистрирован только у одного. Для поддержания сниженных размеров простаты любое из перечисленных средств нужно принимать неопределенно долго, и многим больным такое лечение представляется слишком неудобным и дорогим. К тому же мало изучены возможные побочные эффекты длительного приема этих средств. Агонисты ЛГРГ и ципротерона ацетата вызывают импотенцию; отсутствие андрогенов способствует развитию остеопороза; флутамид вызывает гинекомастию, а у небольшого числа больных наблюдалось и его гепатотоксическое действие. Финастерид снижает уровень дигидротестостерона и не влияет на концентрацию тестостерона в сыворотке. Поэтому нежелательные побочные эффекты антиандрогенной терапии при использовании этого вещества возникают реже. Под влиянием финастерида значительно снижается уровень простатического специфического антигена (ПСА), который является маркером аденокарциномы предстательной железы (самого частого рака у мужчин). Таким образом, если на фоне терапии уровень ПСА не снижается, необходима пункционная биопсия простаты. Влияние финастерида на развитие и прогрессию рака этой железы неизвестно, и поэтому неясно, можно ли считать снижение уровня ПСА при использовании этого препарата признаком торможения роста опухоли.

ЛИТЕРАТУРА

Функция и заболевания щитовидной железы

Cooper DS: Clinical practice. Subclinical hypothyroidism. N Engl J Med 2001;345:260. [PMID: 11474665]

Gharib H et al: Consensus Statement: Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:581. [PMID: 15687817]

Greenspan SL, Greenspan FS: The effect of thyroid hormone on skeletal integrity. Ann Intern Med 1999;130:750. [PMID: 10357695]

Hollowell JG et al: Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab 2002;87:489. [PMID: 11836274]

Ladenson PW et al: American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. Arch Intern Med 2000;160:1573. [PMID: 10847249]

Parle JV et al: Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. Lancet 2001;358:861. [PMID: 11567699]

Sawin CT et al: Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. N Engl J Med 1994;331:1249. [PMID: 7935681]

Sawin CT: Thyroid dysfunction in older persons. Adv Intern Med 1991;37:223. [PMID: 1373029]

Surks MI et al: Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. JAMA 2004;291:228. [PMID: 14722150]

Toft AD: Clinical practice. Subclinical hyperthyroidism. N Engl J Med 2001;345:512. [PMID: 11519506]

U.S. Preventive Services Task Force: Screening for thyroid disease: recommendation statement. Ann Intern Med 2004;140:125. [PMID: 14734336]

Нарушение толерантности к углеводам и сахарный диабет

Butler RN et al: Type 2 diabetes: causes, complications, and new screening recommendations. Geriatrics 1998;53:47. [PMID: 9511774]

Chang AM, Halter JB: Aging and insulin secretion. Am J Physiol Endocrinol Metab 2003;284:E7. [PMID: 12485807]

DeFronzo R: Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med 1999;131:281. [PMID: 10877745]

Engelgau MM et al: The evolving diabetes burden in the United States. Ann Intern Med 2004;140:945. [PMID: 15172919]

Ford ES, Giles WH, Dietz WH: Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2002;287:356. [PMID: 11790215]

Franse LV et al: Type 2 diabetes in older well-functioning people: who is undiagnosed? Data from the Health, Aging, and Body Composition Study. Diabetes Care 2001;24:2065. [PMID: 11723084]

Gaglia JL, Wyckoff J, Abrahamson MJ: Acute hyperglycemic crisis in the elderly. Med Clin North Am 2004;88:1063. [PMID: 15308390]

Lardinois CK: Type 2 diabetes: glycemic targets and oral therapies for older patients. Geriatrics 1998;53:22. [PMID: 9824974]

Lebovitz HE: Oral antidiabetic agents: 2004. Med Clin North Am 2004;88:847. [PMID: 15308382]

Meigs JB et al: Metabolic control and prevalent cardiovascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM): the NIDDM Patient Outcomes Research Team. Am J Med 1997;102:38. [PMID: 9209199]

Meneilly GS et al: NIDDM in the elderly. Diabetes Care 1999;22:1225. [PMID: 8941457]

Samos LF, Roos BA: Diabetes mellitus in older persons. Med Clin North Am 1998;82:791. [PMID: 9706121]

Scott RD et al: The association of non-insulin-dependent diabetes mellitus and cognitive function in an older cohort. J Am Geriatr Soc 1998;46:1217. [PMID: 9777902]

Turner RC et al for the UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837. [PMID: 9742976]

Остеопороз и обмен кальция

Bilezikian JP, Silverberg SJ: Asymptomatic primary hyperparathyroidism. N Engl J Med 2004;350:1746. [PMID: 15103001]

Chandler JM et al: Low bone mineral density and risk of fracture in white female nursing home residents. JAMA 2000;284:972. [PMID: 10944642]

Chesnut CH III et al: Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 2004;19:1241. [PMID: 15231010]

Chesnut CH III et al: A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures Study. Am J Med 2000;109:267. [PMID: 10996576]

Cummings SR et al: Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. N Engl J Med 1995;332:767. [PMID: 7862179]

Dawson-Hughes B et al: Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. N Engl J Med 1997;337:670. [PMID: 9278463]

Ettinger B et al: Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. JAMA 1999;282:637. [PMID: 10517716]

Greenspan SL et al: Alendronate improves bone mineral density in elderly female long-term care facility residents with osteoporosis. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. Ann Intern Med 2002;136:742.

Greenspan SL et al: Fall direction, bone mineral density, and function: risk factors for hip fracture in frail nursing home elderly. Am J Med 1998;104:539. [PMID: 9674716]

Greenspan SL, Greenspan FS: The effect of thyroid hormone on skeletal integrity. Ann Intern Med 1999;130:750. [PMID: 10357695]

Irvin GL III, Carneiro DM: "Limited" parathyroidectomy in geriatric patients. Ann Surg 2001;233:612. [PMID: 11360891]

Lips P: Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. Endocr Rev 2001;22:477. [PMID: 11493580]

McClung MR et al: Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. N Engl J Med 2001;344:333. [PMID: 11386284]

Neer RM et al: Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2001;344:1434. [PMID: 11346808]

Parker MJ, Gillespie LD, Gillespie WJ: Hip protectors for preventing hip fractures in the elderly. Cochrane Database Systems Review 2001;CD001255. [PMID: 11405982]

Peacock M et al: Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:135. [PMID: 15522938]

Physician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis: National Osteoporosis Foundation, Washington, DC, 2003.

Souberbielle J-C et al: Vitamin D status and redefining serum parathyroid hormone reference range in the elderly. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:3086. [PMID: 11443171]

Thomas MK et al: Hypovitaminosis D in medical inpatients. N Engl J Med 1998;338:777. [PMID: 9504937]

Tinetti ME et al: A multifactorial intervention to reduce the risk of falling among elderly people living in the community. N Engl J Med 1994;331:821. [PMID: 8078528]

U.S. Preventive Services Task Force. Screening for osteoporosis in postmenopausal women: Recommendations and rationale. Ann Intern Med 2002;137:526. [PMID: 12230384]

van Schoor NM et al: Prevention of hip fractures by external hip protectors: a randomized controlled trial. JAMA 2003;289:1957. [PMID: 12697798]

Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002;288:321. [PMID: 12117397]

Нарушения водного баланса

Anpalahan M: Chronic idiopathic hyponatremia in older people due to syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) possibly related to aging. J Am Geriatr Soc 2001;49:788. [PMID: 11454119]

Luckey AE, Parsa CJ: Fluid and electrolytes in the aged. Arch Surg 2003;138:1055. [PMID: 14557120]

Miller M: Hyponatremia: age-related risk factors and therapy decisions. Geriatrics 1998;53:32. [PMID: 9672496]

Palevsky PM: Hypernatremia. Semin Nephrol 1998;18:20. [PMID: 9459286]

Terzian C, Frye EB, Piotrowski ZH: Admission hyponatremia in the elderly: factors influencing prognosis. J Gen Intern Med 1994;9:89. [PMID: 8164083]

Глюкокортикоиды и стресс

Arlt W: Dehydroepiandrosterone and ageing. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2004;18:363. [PMID: 15261843]

Greendale GA et al: The relation between cortisol excretion and fractures in healthy older people: results from the MacArthur Studies–Mac. J Am Geriatr Soc 1999;47:799. [PMID: 10404922]

Purnell JQ et al: Association of 24-hour cortisol production rates, cortisol-binding globulin, and plasma-free cortisol levels with body composition, leptin levels, and aging in adult men and women. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:281. [PMID: 14715862]

van Cauter E, Leproult R, Kupfer DJ: Effects of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:2468. [PMID: 8675562]

Traustadottir T et al: Hypothalamic-pituitary-adrenal axis response and recovery from high-intensity exercise in women: effects of aging and fitness. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:3248. [PMID: 15240599]

Репродуктивная функция у мужчин

Arlt W et al: Dehydroepiandrosterone supplementation in healthy men with an age-related decline of dehydroepiandrosterone secretion. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:4686. [PMID: 11600526]

Bortz WM 2nd, Wallace DH, Wiley D: Sexual function in 1,202 aging males: differentiating aspects. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 1999;54:M237. [PMID: 10362006]

Harman SM et al: Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:724. [PMID: 11158037]

Lepor H et al: The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 1996;335:533. [PMID: 8684407]

Liu PY, Swerdloff RS, Veldhuis JD: The rationale, efficacy and safety of androgen therapy in older men: future research and current practice recommendations. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:4789. [PMID: 15472164]

McConnell JD et al: The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 1998;338:557. [PMID: 9475762]

Mohr BA et al: Normal, bound and nonbound testosterone levels in normally ageing men: results from the Massachusetts Male Ageing Study. Clin Endocrinol 2005;62:64. [PMID: 15638872]

van den Beld AW et al: Luteinizing hormone and different genetic variants, as indicators of frailty in healthy elderly men. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:1334. [PMID: 10199775]

Неотложные состояния в эндокринологии 25

Дэвид Дж. Гарднер (David G. Gardner)

Сокращения

АДГ	антидиуретический гормон (вазопрессин)	**ПТГПП**	ПТГ-подобный пептид
АКТГ	адренокортикотропный гормон	**свТ$_4$**	свободный тироксин
ДДАВП	1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессин	**СКФ**	скорость клубочковой фильтрации
ИЛ	интерлейкин	**СНСАДГ**	синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона
КТ	компьютерная томография		
МРТ	магнитно-резонансная томография	**Т$_3$**	трийодтиронин
МСТС	мозговой сольтеряющий синдром	**ТПП**	тиреотоксический периодический паралич
ПТГ	паратиреоидный гормон	**ТТГ**	тиреотропный гормон

Острая или хроническая дисфункция эндокринных желез иногда приводит к катастрофическим последствиям и даже к смерти. Поэтому неотложные состояния в эндокринологии крайне важно уметь распознавать и правильно лечить. В данной главе рассматриваются острые состояния (кризы), связанные с нарушением функций щитовидной железы, передней доли гипофиза и надпочечников, а также с сахарным диабетом и нарушением кальциевого, натриевого и водного обмена. За несколькими (специально указанными) исключениями, лечебные рекомендации относятся к больным зрелого возраста.

МИКСЕДЕМАТОЗНАЯ КОМА

Клинические проявления

Микседематозная кома — конечная стадия нелеченого или плохо леченого гипотиреоза. В типичных случаях она развивается у пожилых тучных женщин, проявляясь замкнутостью, сонливостью и спутанностью сознания. Такие проявления характерны вообще для тяжелого гипотиреоза, независимо от развития комы, и поэтому термин «микседематозная кома» неточно отражает состояние больных. Получить анамнестические сведения от самих больных не всегда возможно, но от родственников можно узнать, что больной в прошлом перенес операцию на щитовидной железе, подвергался радиойодтерапии или получал тиреоидные препараты. Причиной микседематозной комы чаще всего бывает прекращение приема этих препаратов; она редко является первым проявлением гипотиреоза. Спровоцировать развитие комы у больных гипотиреозом могут нарушения мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, инфекции мочевых путей или пневмония. К другим провоцирующим факторам относятся желудочно-кишечные кровотечения, острые травмы, массивная инфузионная терапия, а также прием седативных, наркотических или мощных диуретических средств.

Диагностика

Данные физикального исследования неспецифичны. Больной находится в полукоматозном или коматозном состоянии; кожа обычно сухая и грубая; голос хриплый; волосы на голове и бровях редкие и тонкие. На шее иногда заметен шрам от перенесенной операции. Рефлексы замедленны (особенно фаза расслабления). Характерна гипотермия: температура тела может падать до 24 °С. Важно обращать внимание на такие осложняющие факторы, как пневмония, инфекции мочевых путей, кишечная непроходимость, анемия, гипогликемия или судороги. Гипотермия может маскировать лихорадку. Часто отмечается перикардиальный, плевральный или перитонеальный выпот. Ключевыми лабораторными показателями являются низкий уровень

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

свободного тироксина (свT_4) и повышенная концентрация тиреотропного гормона (ТТГ). В неотложной ситуации необходимо уже в течение первого часа получить результаты определения уровня ТТГ в сыворотке. При синдроме эутиреоидной патологии, а также на фоне глюкокортикоидной или дофаминовой терапии концентрация ТТГ может оказаться ниже ожидаемой. Низкий уровень свT_4 при относительно нормальной концентрации ТТГ может указывать на центральный или гипофизарный гипотиреоз. Недостаточность гипофиза подтверждается низким содержанием кортизола в сыворотке, нарушенной реакцией на тетракозактид и/или сниженными уровнями фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов. Важное значение имеет определение газов крови, электролитов и креатинина, регистрация электрокардиограммы, а также оценка состояния легких, почек, сердца и ЦНС. Микседематозную кому необходимо отличать от синдрома эутиреоидной патологии, при котором кома может иметь другие причины. У больных с таким синдромом обычно снижен уровень трийодтиронина (T_3) при нормальной или низкой концентрации ТТГ, но уровень свT_4 (определяемый методом диализа) остается нормальным.

При микседематозной коме нарушается функция многих органов и систем. Ее патогенез представлен на рис. 25.1. Снижение уровня T_4 в сыворотке приводит к уменьшению внутриклеточной концентрации T_3. Это непосредственно нарушает функцию ЦНС, изменяя психическое состояние больного. Снижение внутриклеточной концентрации T_3 сопровождается ослаблением теплопродукции. Гипотермия снижает чувствительность ЦНС к гиперкапнии и гипоксии. Развивающаяся дыхательная недостаточность обусловливает аноксию коры головного мозга и кому. Одновременно снижение внутриклеточной концентрации T_3 уменьшает силу и частоту сердечных сокращений, снижает чувствительность к адренергическим стимулам и минутный объем сердца, а также вызывает генерализованную вазоконстрикцию. Уменьшение минутного объема сердца приводит к падению артериального давления и, в конечном счете, к шоку и смерти. Нарушается и водный баланс. Из-за снижения перфузии почек в организме накапливается жидкость, увеличивается проницаемость сосудов. Все это приводит к отекам и гипонатриемии, которая вносит значительный вклад в патогенез комы.

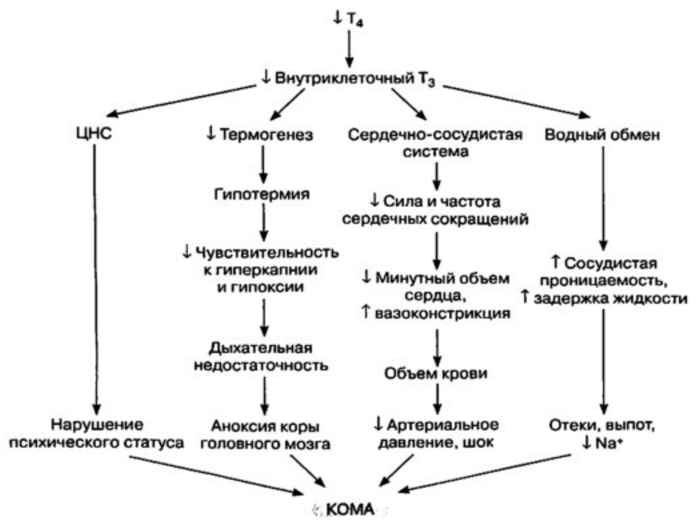


Рис. 25.1. Патогенез микседематозной комы. (ЦНС – центральная нервная система). Подробности в тексте

Лечение

Лечение микседематозной комы требует гораздо большего, чем простой компенсации дефицита T_4 (табл. 25.1). Больной находится в тяжелом состоянии, и его обычно приходится переводить в реанимационное отделение для интубации и искусственной вентиляции легких. Из-за кишечной непроходимости всасывание пероральных препаратов нарушено; поэтому все медикаментозные средства следует вводить внутривенно. Вначале для насыщения связывающих мест белков плазмы вводят нагрузочную дозу T_4 (300–400 мкг). Затем ежедневно по 50 мкг T_4. Кроме того, в течение первых 48 часов можно вводить небольшие дозы T_3 (например, по 10 мкг каждые 6–8 часов), хотя обычно в этом нет необходимости. Коррекция гипонатриемии требует ограничения жидкости, но внутривенное введение глюкозы затемняет проявления гипогликемии. Одновременно принимают меры, направленные на лечение заболеваний, спровоцировавших кому (например, пневмонии или инфекций мочевых путей). Целесообразно использовать гидрокортизон, поскольку у больных может иметь место гипопитуитаризм или аутоиммунная полигландулярная недостаточность. До получения данных об уровне кортизола в сыворотке или результатов быстрой пробы с АКТГ глюкокортикоиды вводят в больших дозах. При исходном уровне кортизола выше 30 мкг% вводить стероиды необязательно, но при его уровне ниже 30 мкг% внутривенно вводят гидрокортизон по 50–100 мг каждые 6 часов в течение первых двух суток. Затем на протяжении 5–7 суток дозы постепенно уменьшают, дожидаясь результатов детального исследования состояния гипофизарно-надпочечниковой системы. При подозрении на микседематозную кому у больного со сниженной температурой тела внешнее согревание проводить нельзя, так как оно увеличивает приток крови к подкожным тканям и может вызвать сосудистый коллапс.

До того как начали использовать внутривенное введение T_4 и искусственную вентиляцию легких, смертность при микседематозной коме составляла почти 80%. В настоящее время она снизилась примерно до 20% и связана в основном с исходными заболеваниями. Смертность зависит от возраста больных и сердечно-сосудистых осложнений гипотиреоза. Кроме того, она выше среди больных, получающих заместительную тиреоидную терапию в высоких дозах (≥ 500 мкг в сутки L-T_4 или ≥ 75 мкг в сутки L-T_3). Последнее отражает, по-видимому, более ограниченные физиологические резервы органов и систем. Сохранение гипотермии и брадикардии несмотря на лечение — плохой прогностический признак.

Таблица 25.1. Лечение микседематозной комы

1. Помещение больного в реанимационное отделение для искусственной вентиляции легких и внутривенной терапии.
2. Внутривенное введение тироксина: вначале нагрузочная доза в 300–400 мкг, затем по 50 мкг ежедневно. (При необходимости можно вводить также лиотиронин по 10 мкг каждые 8 часов в течение первых 48 часов.)
3. Электролиты: Ограничение воды из-за опасения гипонатриемии. Исключить передозировку растворов.
4. Ограничение седативных средств. Уменьшить дозировки лекарственных препаратов.
5. Глюкокортикоиды: Необходимы при гипопитуитаризме или полигландулярной недостаточности. Дозы: гидрокортизона натрия фосфат или натрия сукцинат вначале по 40–100 мг каждые 6 часов с последующим уменьшением доз в течение 1 недели (при исходном уровне кортизола в сыворотке > 30 мкг% вводить кортикостероиды необязательно).

ТИРЕОТОКСИЧЕСКИЙ КРИЗ

Клинические проявления

Тиреотоксический криз — острое, угрожающее жизни обострение тиреотоксикоза. Среди больных, госпитализируемых по поводу тиреотоксикоза, больные в состоянии криза составляют 1–2%. Криз развивается на фоне болезни Грейвса, когда больные прекращают прием антитиреоидных средств, или в случаях недиагностированного гипертиреоза. Клиническая картина характеризуется острой гиперпирексией (температура тела превышает 40 °С), профузным потоотделением, резкой тахикардией (часто с мерцательной аритмией), тошнотой, рвотой, поносом, возбуждением, дрожью и спутанностью сознания. Плохим прогностическим признаком является желтуха. Иногда тиреотоксический криз протекает «апатично» — без беспокойства и возбуждения. Однако такие симптомы, как слабость, спутанность сознания, сердечно-сосудистые и желудочно-кишечные нарушения,

а также гиперпирексия сохраняются. В табл. 25.2 перечислены некоторые факторы, провоцирующие развитие тиреотоксического криза.

Таблица 25.2. Факторы, провоцирующие развитие тиреотоксического криза

Прекращение приема антитиреоидных средств
Тяжелые инфекционные заболевания
Диабетический кетоацидоз
Инфаркт миокарда
Нарушение мозгового кровообращения
Сердечная недостаточность
Хирургические операции
Роды
Травмы (например, перелом шейки бедра)
Радиойодтерапия (редко)
Лекарственная аллергия
Йодированные рентгеноконтрастные вещества
Диагностика

Тиреотоксический криз обычно диагностируют на основании клинических признаков. Концентрации T_4, свT_4, T_3 и свT_3 в сыворотке повышены; уровень ТТГ снижен. От обычного гипертиреоза тиреотоксический криз отличается степенью соответствующих сдвигов. Его непосредственной причиной, как полагают, является резкое нарастание уровней свободных T_4 и T_3 (вследствие насыщения связывающих мест белков плазмы) с усилением реакций на катехоламины, секреция которых увеличивается при стрессе, спровоцировавшем криз. Больные погибают обычно от сердечных аритмий и острой сердечной недостаточности. Часто отмечаются нарушения печеночных функций и лейкоцитоз (даже в отсутствие инфекции).

Лечение

Лечебные мероприятия при тиреотоксическом кризе суммированы в табл. 25.3. Больного обычно помещают в реанимационное отделение для постоянного мониторинга сердечной деятельности. Первым делом блокируют синтез и секрецию тиреоидных гормонов, вначале с помощью антитиреоидных средств, а затем йодидом. Можно назначать внутрь или ректально пропилтиоурацил по 150 мг каждые 6 часов или тиамазол по 20 мг каждые 8 часов. Через несколько часов после этого вводят йодиды. Традиционно применяют насыщенный раствор йодида калия по 5 капель 2 раза в сутки, но в настоящее время средством выбора является иопаноевая кислота (по 0,5 г дважды в сутки внутрь или внутривенно) или йогексол по 0,6 г (2 мл омнипака 300) внутривенно также 2 раза в сутки. Эти вещества не только ингибируют синтез тиреоидных гормонов, но и блокируют превращение T_4 в T_3, снижая тем самым уровень обоих гормонов в крови. Дополнительно назначают β-адреноблокаторы (пропранолол) по 40–80 мг внутрь каждые 6 часов или по 0,5–1 мг внутривенно в течение 10 минут каждые 3 часа. При этом тщательно контролируют функцию сердца. Больным с бронхиальной астмой можно внутривенно вводить селективный антагонист β_1-адренорецепторов эсмолол (вначале в дозе 0,25–0,5 мг/кг за 10 минут с последующей постоянной его инфузией со скоростью 0,05–0,1 мг/кг в минуту). При тяжелом тиреотоксикозе период полужизни стероидов резко укорачивается, что требует введения экзогенных глюкокортикоидов. Дексаметазон, как и β-адреноблокаторы (особенно пропранолол), тормозит превращение T_4 в T_3. Дексаметазон назначают по 2 мг каждые 6 часов на протяжении 2 суток, а затем постепенно уменьшают его дозы. Для более быстрого снижения уровня T_4 в крови применяют холестирамин или колестипол, которые связывают этот гормон в кишечнике, нарушая его кишечно-печеночный кругооборот. В качестве поддерживающей терапии используют изотонические растворы, кислород, дигоксин (при мерцательной аритмии или сердечной недостаточности), парентеральное введение водорастворимых

Таблица 25.3. Лечение тиреотоксического криза

Поддерживающие мероприятия
Инфузионная терапия
Кислород
Холодные обертывания
Ацетаминофен
Мультивитамины
По показаниям: антибиотики, дигоксин
Специфическая терапия
Пропранолол, 40–80 мг внутрь каждые 6 часов
Пропилтиоурацил, 150 мг каждые 6 часов; или тиамазол, 20 мг каждые 8 часов. При невозможности приема внутрь эти препараты вводят ректально
Насыщенный раствор йодида калия, 5 капель (250 мг) внутрь дважды в сутки; или иопаноевая кислота, 0,5 г внутривенно или внутрь дважды в сутки; или йогексол, 0,6 г (2 мл омнипака 300) внутривенно дважды в сутки
Дексаметазон, 2 мг каждые 6 часов
Холестирамин или колестипол, 20–30 г в сутки

витаминов, а также холодные обертывания и ацетаминофен (для снижения температуры тела). Аспирин назначать нельзя, так как он вытесняет T_4 из связи с глобулином плазмы, повышая тем самым уровень свT_4. При неэффективности всех этих средств проводят плазмаферез или диализ, но необходимость в этом возникает редко.

В 1920-е годы смертность при тиреотоксическом кризе достигала 100%, но в настоящее время, благодаря современным методам лечения, она снизилась до 20–30%. Однако, поскольку тиреотоксический криз часто ассоциируется с исходными сопутствующими заболеваниями, он все еще представляет собой серьезную медицинскую проблему.

ТИРЕОТОКСИЧЕСКИЙ ПЕРИОДИЧЕСКИЙ ПАРАЛИЧ

Клинические проявления

Тиреотоксический периодический паралич (ТПП) является редким, но грозным осложнением тиреотоксикоза. Типичный больной — мужчина азиатского происхождения с симптомами нелеченого гипертиреоза, который просыпается по ночам или утром с ощущением восходящего вялого паралича. Как правило, развитию ТПП предшествуют интенсивные физические нагрузки или обильный ужин с большим количеством углеводов. В семейном анамнезе периодический паралич отсутствует, но могут иметь место аутоиммунные заболевания щитовидной железы. Вначале отказывают ноги, но затем в процесс вовлекаются и руки. В большей степени поражаются проксимальные группы мышц. Функция лицевых и дыхательных мышц обычно сохраняется. Глубокие сухожильные рефлексы угнетены или полностью отсутствуют. Острые приступы могут осложняться полным параличем и аритмиями сердца вследствие развития гипокалиемии. ТПП встречается также среди индейцев, афроамериканцев и лиц мексиканского или южноамериканского происхождения.

Диагностика

ТПП следует отличать от семейного периодического паралича, синдрома Гийена–Барре (острой воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии) и острой перемежающейся порфирии. Для ТПП характерны отсутствие параличей в семейном анамнезе, типичные клинические проявления, наличие гипертиреоза (болезни Грейвса, токсического узлового зоба и т. п.) и низкий уровень калия в сыворотке.

Патогенез ТПП суммирован на рис. 25.2. Тиреотоксикоз, усиленные β-адренергические влияния и, возможно, генетическая предрасположенность обусловливают повышение активности Na^+-K^+-АТФазы, что приводит к перемещению калия из плазмы в клетки. Высокоуглеводная пища с усилением секреции инсулина, накопление гликогена, интенсивные физические нагрузки, потребление больших количеств соли и нормальное ночное перемещение калия в клетки — все это еще более снижает концентрацию калия в сыворотке, приводя к развитию вялого нервно-мышечного паралича. Важно подчеркнуть, что гипокалиемия в этих случаях связана с перемещением калия из внеклеточного пространства во внутриклеточное, а не со снижением общего содержания калия в организме. Поэтому агрессивное восполнение дефицита калия, особенно парентеральное его введение, противопоказано, так как после окончания приступа калий

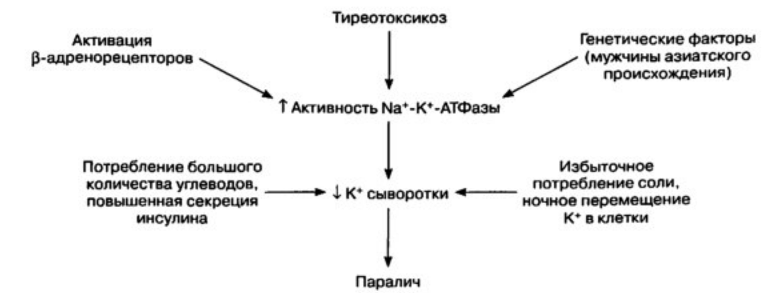


Рис. 25.2. Патогенез тиреотоксического периодического паралича (подробности в тексте)

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

возвращается в плазму, и в результате часто развивается гиперкалиемия.

Лечение

Лечебные мероприятия при ТПП отражены в табл. 25.4. Активность Na^+-K^+-АТФазы (вследствие стимуляции β-адренорецепторов) блокируют пропранололом (60 мг каждые 6 часов). Сразу же необходимо начинать антитиреоидную терапию, хотя эутиреоз восстанавливается медленно. По показаниям назначают препараты калия внутрь, соблюдая при этом осторожность. Особенно важно исключить внутривенное введение калия, которое может увеличить общее содержание этого иона в организме до токсического уровня. Исключают также внутривенное введение глюкозы (которое стимулирует секрецию инсулина и усиливает гипокалиемию) и применение агонистов β-адренорецепторов (изопротеренола), которые способствуют перемещению калия в клетки. Правильное лечение быстро купирует приступ, и при устранении тиреотоксикоза приступы паралича не повторяются.

Таблица 25.4. Лечение тиреотоксического периодического паралича

1. Препараты калия внутрь (при необходимости); следить за концентрацией K^+ в сыворотке.
2. Пропранолол внутрь (60 мг каждые 6 часов).
3. Антитиреоидная терапия.

Исключить:

- Внутривенное введение калия
- Внутривенное введение глюкозы (т. е. ограничить инфузионную терапию солевым раствором)
- Применение агонистов β-адренорецепторов (например, изопротеренола)

АМИОДАРОНОВЫЙ ТИРЕОТОКСИКОЗ

Клинические проявления

Производное бензофурана — амиодарон — широко применяют в качестве противоаритмического средства. В каждой молекуле этого вещества содержится два атома йода (37,5% по весу). Амиодарон накапливается в жировой ткани; его период полужизни в организме составляет 2–3 месяца, и все это время из него постепенно выделяется йод. В обычной поддерживающей дозе амиодарона (200–400 мг/сутки) присутствует 6000–1200 мкг йода, что гораздо больше суточных потребностей в этом элементе (около 150 мкг).

По своей структуре амиодарон сходен с T_3, и считается, что его влияние на сердце отчасти обусловлено блокадой рецепторов T_3 в сердечной мышце. В то же время содержащийся в амиодароне йод непосредственно действует на щитовидную железу, угнетая или стимулируя синтез тиреоидных гормонов. Кроме того, амиодарон разрушает фолликулярные клетки щитовидной железы, что приводит к выбросу запасенных гормонов. Таким образом, это вещество может вызывать как гипотиреоз (который легко лечится тироксином), так и гипертиреоз, который в силу исходного заболевания сердца представляет собой гораздо более серьезное состояние, требующее подчас неотложных лечебных мероприятий. Развитие амиодаронового тиреотоксикоза может иметь двоякое объяснение. С одной стороны, гипертиреоз может быть следствием приема больших количеств йода, особенно у больных с многоузловым зобом или скрытой болезнью Грейвса (см. гл. 18), а с другой — результатом острого или хронического тиреоидита (вследствие токсического эффекта амиодарона) с выбросом T_4 и T_3 в кровь.

Острый тиреотоксикоз наблюдается у больных, принимающих амиодарон в течение многих месяцев или лет. Учащение приступов аритмии и сердечная недостаточность постепенно ухудшают состояние миокарда. Одновременно больные худеют, развивается непереносимость тепла, увеличивается возбудимость и нарастает мышечная слабость. При физикальном исследовании можно обнаружить безболезненный узел в щитовидной железе или ее диффузное увеличение, тахикардию с мерцательной аритмией или без нее, тремор, гиперрефлексию, а иногда и несмыкание век или пристальность взора. Поскольку амиодарон препятствует превращению T_4 в T_3, даже у эутиреоидных больных, принимающих это вещество, находят повышение общего уровня T_4 при нормальных концентрациях свT_4 и ТТГ. На фоне же гипертиреоза уровень свT_4 резко повышен, а содержание ТТГ оказывается ниже 0,01 мМЕ/л (предел чувствительности метода его определения). Поглощение радиоактивного йода щитовидной железой снижено. Отличить тиреотоксикоз, вызванный гиперфункцией фолликулярных клеток, от связанного с деструкцией этих клеток, помогает УЗИ с цветным доплеровским исследованием: при гипертиреозе кровоток в щитовидной железе усилен, а при тиреоидите — снижен. Для гиперфункции щитовидной железы характерно также снижение уровня интерлейкина (ИЛ)-6, тогда как при тиреоидите уровень этого цитокина резко повышен. Тем не менее оба этих показателя недостаточно надежно разграничивают гипертиреоз и тиреоидит.

Лечение

Лечение амиодаронового гипертиреоза — трудная задача (табл. 25.5). Отменить амиодарон, учитывая исходное заболевание сердца, не всегда возможно, но если это даже и удается сделать, то большие количества йода остаются в организме в течение многих месяцев. Для блокады синтеза T_4 используют тиамазол в дозах 40–60 мг/сутки. Если позволяет состояние сердца, применяют β-адреноблокаторы (пропранолол или аналогичное средство). Дальнейшую блокаду поглощения йода щитовидной железой и снижение его содержания в железе обеспечивает прием перхлората калия по 250 мг каждые 6 часов. Высокие дозы этого препарата или длительный его прием могут быть причиной апластической анемии; поэтому перхлорат калия обычно применяют не более 1 месяца. Для торможения превращения T_4 в T_3 можно использовать иопаноевую кислоту (0,5 г внутрь дважды в сутки). Холестирамин или колестипол (20–30 г в день) связывают T_4 и T_3 в кишечнике и позволяют быстрее снизить содержание этих гормонов в крови. При подозрении на тиреоидит[1] (повышенный уровень ИЛ-6 или сниженный кровоток в щитовидной железе, обнаруживаемый при УЗИ) быстрый эффект часто дает назначение кортикостероидов. Применяют преднизон по 40 мг/сутки на протяжении 1 месяца, постепенно снижая дозу в течение последующих 2 месяцев. В случаях смешанной причины тиреотоксикоза (гипертиреоз + тиреоидит) стероиды комбинируют с антитиреоидными средствами и β-адреноблокаторами. Последним резервом является тиреоидэктомия. Для подготовки больного к операции можно использовать иопаноевую кислоту (см. выше). Смертность во время и после операции может достигать 8–9%, что связано с исходным заболеванием сердца.

ОСТРАЯ НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Клинические проявления

Острая надпочечниковая недостаточность (гипоадреналовый криз) обычно развивается на фоне хронической недостаточности этих желез (см. гл. 20). Последняя может быть первичной (обусловленной аутоиммунным адреналитом, лейкодистрофией надпочечников и реже — туберкулезной и грибковой инфекцией или метастазами опухолей) и вторичной (обусловленной патологией гипофиза или гипоталамуса). Однако гипоадреналовый криз может возникнуть и у ранее здоровых людей вследствие двустороннего кровоизлияния в надпочечники при септицемии (осложненной нарушением свертывания крови) или на фоне антикоагулянтной терапии. Гипоадреналовый криз у больных с хронической надпочечниковой недостаточностью может провоцироваться случайным пропуском приема стероидных препаратов, тяжелым инфекционным заболеванием, острым инфарктом миокарда, геморрагическим или ишемическим инсультом, хирургической операцией или травмой. Длительная стероидная терапия приводит к атрофии надпочечников (т.е. вторичной надпочечниковой недостаточности), и поэтому острая отмена ее также может вызвать гипоадреналовый криз. Наконец, его причиной могут быть лекарственные вещества, нарушающие синтез гормонов коры надпочечников (кетоконазол или митотан) или ускоряющие распад этих гормонов (фенитоин или рифампицин).

Гипоадреналовый криз проявляется остро развивающейся тошнотой и рвотой, гипертрексией, болью в животе, обезвоживанием, артериальной гипотонией и шоком. Ключом к диагнозу первичной надпочечниковой недостаточности служит гиперпигментация ладонных складок и слизистой щек. При дифференциальной диагностике следует учитывать возможность других причин сосудистого коллапса, сепсиса и внутрибрюшного абсцесса. На надпочечниковую недостаточность указывает отсутствие эффекта прессорных средств. В таких случаях показана глюкокортикоидная терапия.

Таблица 25.5. Лечение амиодаронового гипертиреоза

1. По возможности, отменить амиодарон.
2. По возможности, начать лечение β-адреноблокаторами.
3. Антитиреоидные средства: тиамазол 40–60 мг/сутки.
4. Перхлорат калия: по 200 мг каждые 6 часов.
5. Холестирамин или колестипол: по 20–30 г/сутки.
6. Преднизон: 40 мг/сутки при тиреоидите[1] (определять уровень ИЛ-6).
7. Тиреоидэктомия.

[1] Подразумевается деструктивный амиодароновый тиреоидит. — *Прим. ред.*

Диагностика

Первичная надпочечниковая недостаточность характеризуется гипонатриемией и гиперкалиемией. Однако при гипоадреналовом кризе обезвоживание больного может препятствовать выявлению гипонатриемии. Уровень кортизола в сыворотке имеет диагностическое значение только в тех случаях, когда он оказывается резко сниженным (<5 мкг%) в период тяжелого стресса. Критерием диагноза служит отсутствие подъема концентрации кортизола выше 20 мкг% (552 нмоль/л) через 30 минут после внутривенного введения 250 мкг синтетического АКТГ (тетракозактида) (см. гл. 20). Эта проба — лучший способ отличить первичную надпочечниковую недостаточность от вторичной. При специфичности в 95%, ее чувствительность составляет 97% и 57% соответственно (см. гл. 4). Все чаще пробу с АКТГ проводят с более «физиологичной» дозой этого гормона (1 мкг), но недавние сравнительные исследования не выявили преимуществ такого подхода. Базальный уровень АКТГ повышен [> 52 пг/мл (> 11 пмоль/л)] только при первичной, но не вторичной надпочечниковой недостаточности. В случаях кровоизлияния или метастазов в надпочечники, а также туберкулезного их поражения КТ или УЗИ брюшной полости обнаруживают увеличение этих желез. Для хронической надпочечниковой недостаточности характерна их атрофия.

Лечение

Лечение гипоадреналового криза суммировано в табл. 25.6. Начинают с внутривенного введения 100 мг гидрокортизона с последующим введением по 50–75 мг каждые 6 часов. Дефицит воды и натрия восполняют несколькими литрами 5% глюкозы в физиологическом растворе. На следующие сутки дозы гидрокортизона медленно снижают, но продолжают вводить его не реже чем через каждые 6 часов, так как он быстро исчезает из крови ($t_{1/2}$ = 1 час). Когда больной сможет принимать пищу, переходят на пероральное введение гидрокортизона, но первую его пероральную дозу вводят еще на фоне действия последней внутривенной. В первые 24 часа гидрокортизон можно также вводить внутривенно с постоянной скоростью 10 мг в час с последующим постепенным снижением дозы. В остром периоде вводить минералокортикоиды необязательно, так как NaCl и глюкокортикоиды в достаточной степени компенсируют минералокортикоидную недостаточность. Однако у больных с первичной хронической надпочечниковой недостаточностью после перехода на пероральную терапию добавление минералокортикоидов необходимо (см. гл. 20). После начала стероидной терапии крайне важно выяснить и лечить заболевания, послужившие причиной криза (например, инфекции, инфаркт миокарда и т. п.).

Таблица 25.6. Лечение гипоадреналового криза

1. Гидрокортизона натрия фосфат или натрия сукцинат: 100 мг в/в, а затем по 50–75 мг в/в каждые 6 часов на протяжении 24 часов. Медленно уменьшать дозы в течение следующих 72 часов, продолжая вводить гидрокортизон каждые 4–6 часов. Когда больной сможет принимать пищу, перейти на пероральную заместительную терапию, причем первая пероральная и последняя в/в дозы должны перекрываться.
2. Восполнение потерь соли и жидкости в/в введением нескольких литров 5% глюкозы в физиологическом растворе.
3. Больные с первичной надпочечниковой недостаточностью после перехода на пероральную поддерживающую терапию гидрокортизоном могут нуждаться в минералокортикоидах (флудрокортизон).
4. Диагностировать и приступить к лечению заболеваний, спровоцировавших острый гипоадреналовый криз.

Для предотвращения острого гипоадреналового криза у больных с хронической надпочечниковой недостаточностью во время стресса (например, при тяжелых инфекционных заболеваниях) обычно вводят внутривенно гидрокортизон в указанной выше дозировке или внутримышечно дексаметазон (натрия фосфат) по 4 мг каждые 24 часа (в двух инъекциях). Дексаметазон компенсирует дефицит глюко-, но не минералокортикоидов, и при резком обезвоживании нельзя ограничиваться только его введением.

Сепсис

Септический шок может сопровождаться относительной надпочечниковой недостаточностью (т. е. снижением надпочечниковых резервов). В этих случаях снижается разница между уровнями кортизола в сыворотке до и после введения АКТГ, а не сам абсолютный уровень кортизола после введения АКТГ. Введение глюкокортикоидов таким больным может увеличить выживаемость. Однако этот вопрос остается открытым, и в настоящее время проводится крупное исследование (CORTICUS)[1], имеющее целью оценить эффективность глюкокортикоидной терапии при септическом шоке.

КРОВОИЗЛИЯНИЕ В ГИПОФИЗ

Кровоизлияние в гипофиз (апоплексия гипофиза) является причиной редкого, но очень тяжелого синдрома, включающего резкую головную боль, нарушение зрения и функции черепных нервов, а также спутанность сознания.

Клинические проявления

Апоплексия гипофиза обычно проявляется острым кризом у больных с известной или ранее недиагностированной опухолью этого органа. Однако кровоизлияние возможно и в нормальный гипофиз во время или после родов, а также в результате травмы головы или на фоне антикоагулянтной терапии. У больного возникают резкая головная боль и нарушения зрения (часто битемпоральная гемианопсия вследствие сдавления перекреста зрительных нервов). При кровоизлиянии, распространяющемся в кавернозные синусы (где проходят II, III, IV и VI пары черепных нервов), возможны также одно- или двусторонние поражения глазодвигательных нервов. Часто появляются менингеальные симптомы с ригидностью затылочных мышц и нарушением сознания, что можно спутать с субарахноидальным кровоизлиянием и менингитом. Наконец, могут развиться симптомы острой вторичной надпочечниковой недостаточности с тошнотой, рвотой, падением артериального давления и коллапсом. В менее острых или хронических случаях (при небольшом кровоизлиянии с последующим его частичным рассасыванием) преобладают симптомы гипопитуитаризма.

Диагностика

Апоплексия гипофиза лучше всего диагностируется с помощью МРТ черепа, при которой видно увеличение размеров нижнего мозгового придатка и признаки кровоизлияния в нем. Результаты гормональных исследований представляют лишь академический интерес, поскольку глюкокортикоидную терапию необходимо начинать независимо от них. Однако после купирования острых симптомов оценка функций передней и задней долей гипофиза необходима, так как возможна постоянная гипофизарная недостаточность.

Лечение

Лечение предполагает как заместительную гормональную терапию, так и нейрохирургическое вмешательство. Высокие дозы дексаметазона (4 мг дважды в сутки) компенсируют дефицит глюкокортикоидов и купируют отек мозга. Транссфеноидальная декомпрессия гипофиза часто приводит к быстрому восстановлению функций зрительных и глазодвигательных нервов и сознания. Однако необходимость в срочной операции возникает не всегда. После исчезновения острых симптомов необходимо проверять все гипофизарные функции (см. гл. 5).

ДИАБЕТИЧЕСКИЙ КЕТОАЦИДОЗ

Клинические проявления

Диабетический кетоацидоз может развиться на фоне как абсолютной, так и относительной недостаточности инсулина. Его частота составляет 4–8 на 1000 больных сахарным диабетом в год. Необходима высокая настороженность больных и врачей в отношении этого осложнения. Оно часто провоцируется нарушением поступления инсулина в организм (вследствие снижения его доз или перегиба катетеров инсулиновой помпы), равно как и снижением чувствительности к инсулину (при системных инфекционных заболеваниях, инфаркте миокарда, ожогах, травмах или беременности). В значительном числе случаев кетоацидоз является первым проявлением сахарного диабета. Учет этого обстоятельства и точная трактовка результатов первых лабораторных исследований помогают установить правильный диагноз. На наличие хронического сахарного диабета указывает повышенный уровень HbA_{1c}. В специализированных клиниках смертность при диабетическом кетоацидозе составляет менее 5%. Очень молодой или очень старый возраст больных, а также коматозное состояние или резкая артериальная гипотония ухудшают прогноз.

Диагностика

Двумя основными метаболическими критериями диабетического кетоацидоза являются гипергликемия и кетоз (см. гл. 8). У больного имеются

[1] Исследование завершено; уменьшения числа смертей при сепсисе на фоне принятой в настоящее время схемы введения гидрокортизона (200–300 мг) не выявлено. — *Прим. переводчика.*

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

признаки обезвоживания (например, сухие слизистые, жажда, ортостатическая гипотония) и затрудненного дыхания (дыхание Куссмауля), обусловленного ацидозом. Часто ощущается фруктовый запах изо рта (из-за присутствия ацетона в выдыхаемом воздухе). Возможны боли в животе, имитирующие «острый живот», тошнота и рвота. Последние симптомы могут быть связаны с повышением уровня простагландинов, накапливающихся при инсулиновой недостаточности. Иногда преобладают симптомы заболеваний, спровоцировавших приступ (например, инфекции мочевых путей, пневмонии или инфаркта миокарда).

Уровень глюкозы в плазме обычно превышает 250 мг%, что отражает нарушение ее утилизации (см. выше), усиление глюконеогенеза и гликогенолиза и снижение почечного клиренса глюкозы [из-за уменьшения скорости клубочковой фильтрации (СКФ)]. Осмотический диурез, обусловленный экскрецией глюкозы, приводит к снижению внутрисосудистого объема и общего содержания в организме воды, натрия, калия, фосфата и магния. Как правило, относительный дефицит воды вдвое превышает дефицит растворенных в ней веществ. В результате возрастает осмоляльность внеклеточной жидкости, хотя и не столь значительно, как при гиперосмолярной коме без кетоза (см. ниже). При расчетной осмоляльности плазмы выше 340 мосм/кг развивается кома. Нарушение сознания при диабетическом кетоацидозе обусловлено в первую очередь повышенной осмоляльностью плазмы, а не ацидозом (рис. 25.3).

Снижение pH артериальной крови в отсутствие сопутствующих нарушений дыхания компенсируется снижением pCO_2. Ацидоз имеет метаболическое происхождение и сопровождается анионным интервалом, который рассчитывают путем вычитания суммарной концентрации хлорида и бикарбоната из концентрации натрия в сыворотке. Анионный интервал более 12 мэкв/л считается патологическим. Среди неопределяемых анионов, ответственных за формирование анионного интервала, основную роль играют кетокислоты; при резком уменьшении объема плазмы и перфузии тканей существенная роль принадлежит и лактату. Содержание кетоновых тел в сыворотке и моче (измеряемое нитропруссидным методом), как правило, повышено.

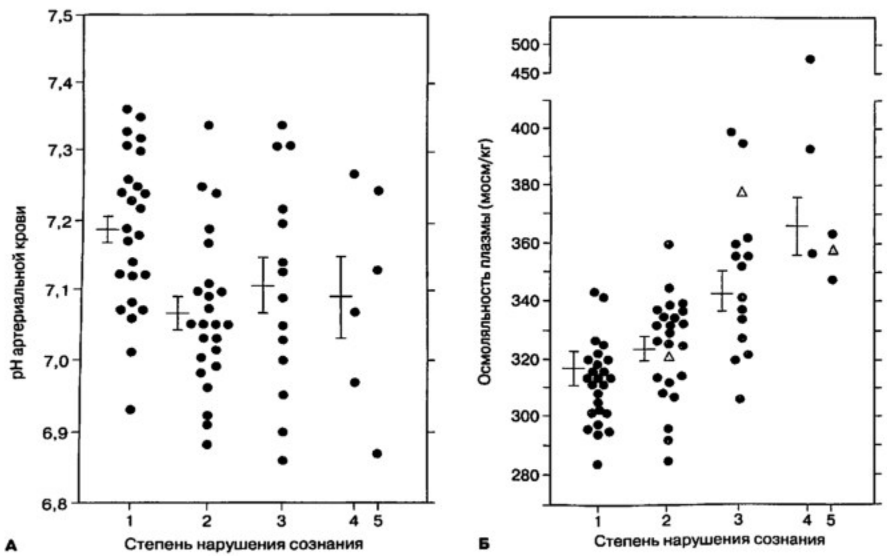


Рис. 25.3. ***А:*** Зависимость степени нарушения сознания от pH крови при диабетическом кетоацидозе. ***Б:*** Зависимость степени нарушения сознания от осмоляльности плазмы при диабетическом кетоацидозе. Степень нарушения сознания коррелируется с осмоляльностью плазмы, но не с pH крови. (*Fulop M. et al.:* Ketotic hyperosmolar coma. Lancet. 1973; 2: 635. Воспроизведено с разрешения.)

Следует помнить, однако, что нитропруссид реагирует только с ацетоацетатом и немного с ацетоном (который не является кетокислотой и не вносит никакого вклада в формирование анионного интервала). Уровень β-гидроксибутирата этим реагентом вообще не определяется. Таким образом, при резко выраженном кетоацидозе содержание кетоновых тел, определяемых этим методом, может оказаться лишь умеренно повышенным. И наоборот, по мере коррекции диабетического кетоацидоза уровень кетоновых тел может временно возрастать, так как β-гидроксибутират превращается в ацетоацетат, который поддается определению этим методом.

Концентрация натрия в сыворотке может быть повышенной, нормальной или сниженной, но во всех случаях существует общий дефицит этого катиона в организме, который составляет 7–10 мэкв/кг массы тела. Возрастание уровня глюкозы в крови создает осмотический градиент, сопровождающийся перемещением воды и внутриклеточных электролитов во внеклеточное пространство. Это приводит к умеренной гипонатриемии. Для поправки на эффект разведения при повышении концентрации глюкозы на каждые 100 мг% к измеренному уровню натрия добавляют 1,6 мэкв/л (последние данные указывают на то, что поправочный коэффициент близок к 2,4 мэкв/л). Снижение концентрации натрия в сыворотке несколько компенсирует увеличение ее осмоляльности, обусловленное повышенным уровнем глюкозы. В результате чистое увеличение осмоляльности плазмы при повышении уровня глюкозы на каждые 100 мг% составляет 2 мосм/кг H_2O.

$$\text{скорректированый } [Na^+] = \text{измеренный } [Na^+] + 1{,}6\left(\frac{\text{глюкоза плазмы} - 100}{100}\right).$$

Диабетический кетоацидоз характеризуется и выраженным дефицитом калия, который составляет 5–7 мэкв/кг массы тела. Это обусловлено рядом факторов, включая обмен внутриклеточного калия на внеклеточные ионы водорода, нарушение поступления калия в клетки при инсулиновой недостаточности и усиленное его выведение с мочой по осмотическому градиенту (а в случаях уменьшения внутрисосудистого объема и вследствие развития вторичного гиперальдостеронизма). Уровень калия в сыворотке зависит от тяжести и продолжительности диабетического кетоацидоза, объема внеклеточной жидкости и сохранности перфузии почек и их выделительной функции. Низкий уровень калия в сыворотке отражает его тяжелый общий дефицит и при сохранности функции почек служит показанием для быстрого и агрессивного восполнения этого дефицита (см. ниже). Потеря калия может сопровождаться мышечной слабостью и аритмиями сердца, включая фибрилляцию желудочков.

Избыток H^+ при диабетическом кетоацидозе приводит к снижению концентрации бикарбоната в сыворотке. Содержание хлорида также может снижаться вследствие осмотического диуреза. Кетоновые тела определяют от 1/3 до 1/2 осмотического диуреза, характерного для диабетического кетоацидоза. Облигатная экскреция катионов (например, натрия), необходимая для сохранения электрической нейтральности плазмы, усиливает дефицит электролитов. При достаточной гидратации больных или агрессивном восполнении потерь жидкости физиологическим раствором уровень хлорида повышается, а анионный интервал сокращается. Это отражает усиленное выведение кетокислот почками и превращение ацидоза, обусловленного анионным интервалом, в гиперхлоремический ацидоз без анионного интервала (сохранение избытка ионов водорода, несмотря на выведение анионов). Потеря кетокислот с мочой препятствует возможности регенерации бикарбоната. Поэтому коррекция гиперхлоремического ацидоза происходит очень медленно. С клинической точки зрения, гиперхлоремический ацидоз не имеет большого значения.

Осмотический диурез при диабетическом кетоацидозе обусловливает также общий дефицит магния и фосфата в организме. Дефицит фосфата усугубляется его перемещением из внутриклеточного пространства во внеклеточное (характерным для инсулиновой недостаточности). Это может приводить к мышечной слабости, рабдомиолизу, гемолитической анемии, нарушению дыхания и оксигенации тканей (вследствие снижения уровня 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах).

Лечение

Лечение диабетического кетоацидоза направлено на решение двух основных задач. Первая включает восстановление нормальной осмоляльности плазмы, внутрисосудистого объема и электролитного обмена, а вторая — коррекцию недостаточности инсулина с подавлением секреции контррегуляторных гормонов, продукции глюкозы и кетогенеза, а также повышение утилизации глюкозы периферическими тканями. В табл. 25.7 перечислены общие подходы к решению этих задач.

Таблица 25.7. Лечение диабетического кетоацидоза

Инфузионная терапия

1. Ввести 1–2 л нормального солевого раствора в течение первого часа. При сохранении клинических признаков гиповолемии повторить введение того же количества раствора.
2. В зависимости от степени гиповолемии заменить нормальный раствор на полунормальный. Вводить его со скоростью 500–1000 мл/час в течение примерно 4 часов. После нормализации внутрисосудистого объема снизить скорость введения до 250 мл/час.
3. При снижении уровня глюкозы в плазме до 250 мг% заменить солевой раствор на 5% раствор глюкозы в воде.

Инсулин

1. Внутривенно ввести 10–20 единиц обычного инсулина.
2. Растворить 50 единиц обычного инсулина в 500 мл нормального солевого раствора (1 Ед/10 мл). Первыми 50 мл этого раствора промыть систему (для предотвращения дальнейшего оседания гормона на стенках катетера). Вводить этот раствор (по параллельной системе одновременно с инфузией жидкости) со скоростью 0,1 Ед инсулина/кг в час.
3. В отсутствие падения уровня глюкозы через 2 часа удвоить скорость введения инсулина.

Калий

1. Начать введение хлорида калия после восстановления функции почек. Больным с исходной нормокалиемией вводить 20 мэкв KCl в 1 л жидкости; при исходной гипокалиемии концентрацию раствора увеличить до 40 мэкв/л. В последнем случае воздержаться от введения инсулина, пока уровень калия в сыворотке не начнет повышаться.
2. Последующую коррекцию гипокалиемии проводить с учетом уровня K^+ в сыворотке, определяемого с 2-часовыми интервалами.

Бикарбонат

1. Вводить бикарбонат натрия только при pH крови ниже 7,0.
2. Растворить 1 ампулу бикарбоната натрия (44 мэкв) в 500 мл 5% раствора глюкозы в воде или полунормального солевого раствора. Вводить в течение 1 часа.

Поскольку дефицит внутри- и внеклеточной жидкости достигает значительной степени (в типичных случаях 5–10 л), необходимо сразу же начать инфузионную терапию. Вначале обычно вводят 1–2 л изотонического солевого раствора (0,9% NaCl) в течение часа. По мере восстановления внутрисосудистого объема возрастает перфузия почек, что приводит к повышению почечного клиренса глюкозы и снижению ее уровня в плазме. При резкой гиповолемии можно вводить второй литр нормального солевого раствора. В противном случае переходят на введение полунормального раствора (0,45% NaCl) со скоростью 250–500 мл/час (в зависимости от степени обезвоживания). При диабетическом кетоацидозе дефицит воды, как правило, превышает дефицит растворенных веществ. Поэтому введение полунормального раствора направлено на коррекцию как гиповолемии, так и гиперосмоляльности. Примерно половина общего дефицита жидкости должна быть восполнена в первые 5 часов инфузионной терапии. Введение полунормального раствора продолжают до полного восстановления внутрисосудистого объема или падения уровня глюкозы до 250 мг%. После этого начинают введение 5% раствора глюкозы в воде, что снижает вероятность инсулиновой гипогликемии и развития отека мозга (вследствие перемещения жидкости по осмотическому градиенту из плазмы в ЦНС). Несмотря на редкость развития отека мозга при диабетическом кетоацидозе, возможность этого осложнения нельзя упускать из виду. Потребность в инфузионной терапии оценивают на основании объема мочи и степени дефицита электролитов.

Одновременно с началом восполнения объема необходимо вводить инсулин. Используют только инсулин короткого действия (т. е. обычный). Эффективны различные схемы инсулинотерапии, но чаще всего вначале внутривенно вводят нагрузочную дозу (10–20 единиц) обычного инсулина, вслед за чем переходят на постоянную его инфузию со скоростью 0,1 Ед/кг в час. При невозможности внутривенного введения инсулин можно вводить внутримышечно с той же скоростью. Такая схема обеспечивает поддержание физиологического уровня инсулина в плазме при минимальном риске развития гипогликемии или гипокалиемии. Уровень глюкозы в плазме при этом восстанавливается с той же скоростью, что и при введении более высоких доз инсулина. Скорость снижения концентрации глюкозы в плазме должна составлять 50–100 мг% в час. При меньшем снижении уровня глюкозы за 2-часовой период скорость инфузии инсулина удваивают, и через час вновь определяют концентрацию глюкозы. Когда ее концентрация в плазме снизится до 250 мг%, для предотвращения гипогликемии начинают вводить 5% раствор глюкозы в воде (см. выше). Некоторые диабетологи рекомендуют одновременно снижать дозы инсулина (до 0,05–0,1 Ед/кг в час). Инфузию инсулина продолжают для подавления кетогенеза и восстановления кислотно-щелочного равновесия.

Как отмечено выше, дефицит общих запасов калия в организме при диабетическом кетоацидозе составляет примерно 3–4 мэкв/кг, а инфузионная терапия и инсулин снижают содержание калия в плазме. Поэтому почти всегда необходимо восполнять его дефицит (важным исключением является диабетический кетоацидоз в условиях хронической почечной недостаточности). Скорость такого восполнения зависит от уровня K^+ в плазме. Исходный его уровень менее 4 мэкв/л указывает на значительный дефицит, и восполнение следует начинать с добавления KCl в первые же литры вводимого раствора (при сохранности функции почек). При уровне K^+ в сыворотке 3,5–4 мэкв/л в первый литр нормального солевого раствора добавляют 20 мэкв KCl, а при уровне K^+ ниже 3,5 мэкв/л — 40 мэкв KCl. Больные со столь низким содержанием калия в сыворотке требуют особого внимания, так как с началом инсулинотерапии его концентрация может быстро упасть до очень низкого уровня. Во избежание этого введение инсулина у таких больных следует отложить до тех пор, пока уровень K^+ не начнет повышаться. Его содержание необходимо поддерживать близким к норме, что может потребовать введения сотен мэкв KCl за несколько дней.

Вопрос о введении бикарбоната при диабетическом кетоацидозе не имеет однозначного ответа. Ацидоз не только усиливает работу легких (дыхание Куссмауля), но и угнетает сократительную функцию сердца. Поэтому восстановление нормального pH могло бы оказаться благотворным. Однако введение бикарбоната в таких условиях сопряжено со значительным риском закисления ЦНС, обусловленного избирательной диффузией CO_2, а не HCO_3^-, через гематоэнцефалический барьер и нарастанием внутриклеточного ацидоза с дальнейшим ухудшением деятельности сердца. Возможными осложнениями бикарбонатной терапии являются также перегрузка объемом, связанная с высокой осмоляльностью раствора бикарбоната (44,6–50 мэкв/50 мл), гипокалиемия (вследствие слишком быстрой коррекции ацидоза), гипернатриемия и алкалоз. При pH, равном 7,0 и выше, угрозы для жизни больного обычно не возникает, а восполнение объема и инсулинотерапия должна снизить этот показатель. При pH ниже 7,0 многие клиницисты также рекомендуют воздержаться от введения бикарбоната натрия. Если же он все же используется, то необходимо тщательно следить за состоянием сознания и функции сердца. Лечение должно быть направлено на поддержание pH выше 7,0, а не на нормализацию этого показателя.

Необходимость введения фосфата, считавшегося важнейшим компонентом лечения диабетического кетоацидоза (расчетный дефицит фосфата составляет 5–7 ммоль/кг), также подвергается сомнению. Раньше восполнение этого дефицита (в основном с помощью фосфатных солей калия) рекомендовалось для профилактики мышечной слабости и гемолиза и для усиления оксигенации тканей за счет усиления образования 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах. Однако при введении фосфатных солей наблюдалась гипокальциемия с отложением фосфата кальция в мягких тканях, включая стенки сосудов. Поэтому в настоящее время парентеральную коррекцию дефицита фосфата проводят лишь при очень низком его уровне в плазме (< 1 ммоль/л). В таких случаях 2 мл смеси KH_2PO_4 и K_2HPO_4 (содержащей 3 ммоля элементарного фосфора и 4 мэкв калия) добавляют к 1 л жидкости, вводимой в течение 6–8 часов. Ни в коем случае нельзя восполнять дефицит K^+ только фосфатными солями калия. Когда больной начинает принимать пищу и переводится на обычный режим инсулинотерапии, общие запасы фосфата в организме и его уровень в плазме, как правило, полностью восстанавливаются за несколько дней. У больных моложе 20 лет необходимость коррекции гиповолемии следует сопоставлять с риском отека мозга, который может развиться при слишком агрессивной инфузионной терапии. Последние рекомендации предусматривают введение нормального солевого раствора со скоростью 10–20 мл/кг в час в первые 1–2 часа; при этом общее количество жидкости, вводимой за первые 4 часа, не должно превышать 50 мл/кг. Оставшийся дефицит жидкости восполняют в течение следующих 48 часов. Обычно для этого достаточно вводить нормальный или полунормальный солевой раствор (в зависимости от уровня Na^+ в сыворотке) со скоростью 5 мл/кг в час. Скорость снижения осмоляльности плазмы не должна превышать 3 мосм/кг H_2O в час. Детям одномоментное введение инсулина перед началом его постоянной инфузии (0,1 Ед/кг в час) обычно не требуется.

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

Наконец, необходимо активно выяснять и лечить состояния, спровоцировавшие развитие диабетического кетоацидоза. Производят посев мочи и крови (а по показаниям и спинномозговой жидкости) и, не дожидаясь результатов, начинают вводить антибиотики против наиболее вероятных патогенных микроорганизмов. Сам по себе диабетический кетоцидоз не сопровождается лихорадкой, и поэтому повышенная температура тела (но не лейкоцитоз) указывает на инфекцию или другие воспалительные процессы. Нередко регистрируется и гиперамилаземия, но это обычно отражает не панкреатит, а усиленная продукция амилазы слюнными железами. В редких случаях непосредственной и угрожающей жизни причиной диабетического кетоацидоза является инфаркт миокарда, который у больных сахарным диабетом может протекать бессимптомно.

Осложнения

Агрессивная инфузионная терапия изотонической или гипотонической жидкостью, хотя и редко, бывает причиной перегрузки объемом. Поэтому необходимо тщательно следить за состоянием сердечно-сосудистой системы, проводить рентгенографию грудной клетки и измерять диурез.

В настоящее время, когда используют низкие дозы инсулина, а раствор глюкозы начинают вводить при снижении ее уровня до 250 мг%, гипогликемия в процессе лечения диабетического кетоацидоза наблюдается относительно редко.

Случаи отека мозга отмечались обычно при падении уровня глюкозы в плазме ниже 250 мг%. Как правило, это осложнение проявляется в мягкой форме и практически не зависит от изменения осмоляльности плазмы. Быстро снижать этот показатель путем введения гипотонических растворов следует лишь тогда, когда он превышает 340 мосм/кг. Дальнейшее его снижение до нормы (около 285 мосм/кг) нужно осуществлять гораздо медленнее — в течение нескольких суток. У детей с диабетическим кетоацидозом отек мозга, часто с тяжелыми последствиями, наблюдается в 1–2% случаев. Примерно 30% таких больных погибают в острой фазе, и еще у 30% остаются постоянные неврологические нарушения. Развитие отека мозга у детей может быть связано с агрессивной инфузионной терапией диабетического кетоацидоза (введением более 4 л/м² в сутки) и быстрым падением концентрации натрия в сыворотке, хотя иногда очевидные причины этого осложнения отсутствуют. Пока не доказано обратное, целесообразно, по-видимому, вводить жидкости с меньшей скоростью (< 2,5 л/м² в сутки), если позволяет клиническая ситуация. При появлении признаков отека мозга (потеря сознания, очаговые неврологические нарушения, падение артериального давления или брадикардия, внезапное снижение диуреза после начального его повышения) следует вводить меньше жидкости и ввести внутривенно маннитол (0,2–1 г/кг за 30 минут). Введение маннитола повторяют с часовыми интервалами, ориентируясь на реакции больного. После начала такой терапии для подтверждения диагноза можно использовать КТ или МРТ головного мозга. Эффективность искусственного дыхания в режиме гипервентиляции при развитии отека мозга не доказана.

При диабетическом кетоацидозе может развиться острый респираторный дистресс-синдром, обусловленный, вероятно, повреждением легочного эпителия и повышением гидростатического давления в капиллярах в результате инфузионной терапии. Это осложнение чаще наблюдается у больных, у которых уже к моменту диагностики диабетического кетоацидоза имеются хрипы в легких. Возрастает также риск развития панкреатита и системных инфекций, в том числе грибковых (мукороз).

Боли в животе и парез желудка у больных, находящихся в полубессознательном состоянии, могут приводить к аспирации содержимого желудка. Почти у 25% больных с диабетическим кетоацидозом наблюдается рвота, иногда с кровью. Последнее может быть следствием геморрагического гастрита. Для защиты дыхательных путей желудочное содержимое эвакуируют через назогастральный зонд.

Наконец, преждевременная отмена инсулинотерапии может привести к рецидиву диабетического кетоацидоза. Современный подход, предусматривающий повышение концентрации инсулина в плазме только до физиологического уровня, снижает содержание глюкозы и блокирует кетогенез лишь в течение короткое времени. Прекращение инсулинотерапии до того, как проявится эффект инсулина средней длительности действия (например, НПХ), грозит возобновлением кетоацидоза. Во избежание этого, в первое же утро после начала кормления больного подкожно вводят обычный инсулин или инсулин средней длительности действия. Капельное введение инсулина следует продолжать в течение часа после такой инъекции, пока эти препараты не начнут действовать.

ГИПЕРОСМОЛЯРНАЯ КОМА БЕЗ КЕТОЗА

Клинические проявления

Гиперосмолярная кома, как и диабетический кетоацидоз, является следствием некомпенсированного сахарного диабета, однако отличается рядом существенных признаков. Во-первых, при диабетическом кетоацидозе уровень глюкозы в плазме обычно находится в пределах 250–400 мг%, тогда как при гиперосмолярной коме он возрастает до 700–1000 мг%. Во-вторых, гиперосмолярная кома развивается в течение недели иди более, тогда как диабетический кетоацидоз — за 1–2 дня. В третьих, при гиперосмолярной коме кетоз наблюдается крайне редко; уровень инсулина, вероятно, достаточен для предовращения кетогенеза, хотя и недостаточен для поддержания нормогликемии. В-четвертых, гиперосмолярная кома чаще развивается у пожилых больных сахарным диабетом, особенно у тех, кому трудно описать возникающие симптомы или компенсировать потери жидкости. Подобно диабетическому кетоацидозу, гиперосмолярная кома может быть первым проявлением сахарного диабета. Смертность при гиперосмолярной коме (более 20%) значительно превышает таковую при диабетическом кетоацидозе (1–2%) и увеличивается с возрастом.

Многие из факторов, провоцирующих развитие диабетического кетоацидоза, приводят к возникновению и гиперосмолярной комы. К ним относятся инфекционные заболевания (в 40–60% случаев пневмония и в 5–16% — инфекции мочевых путей), инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения, панкреатит, ожоги, тепловой удар, а также эндокринные расстройства (синдром Кушинга, акромегалия). К развитию гиперосмолярной комы может приводить введение гипертонических жидкостей (например, кормление через зонд, полное парентеральное питание, перитонеальный диализ) и прием медикаментозных средств, нарушающих секрецию или действие инсулина (β-адреноблокаторов, фенитоина, кортикостероидов или диазоксида). Диуретики, особенно тиазидные, уменьшают внутрисосудистый объем, приводя к снижению СКФ (основного механизма клиренса глюкозы) и к активации секреции контррегуляторных гормонов (например, катехоламинов); все это способствует развитию гиперосмоляльности плазмы. Наконец, непосредственной причиной гиперосмолярной комы может быть ограниченный доступ к воде, что особенно часто наблюдается среди больных, неспособных самостоятельно удовлетворять жажду.

Все эти факторы на фоне плохо компенсированного или недиагностированного сахарного диабета увеличивают степень гипергликемии. Последняя усиливает инсулинорезистентность, что еще больше повышает уровень глюкозы в плазме, который может превысить почечный порог ее канальцевой реабсорбции, приводя к осмотическому диурезу. С возрастом порог канальцевой реабсорбции глюкозы в почках повышается, и поэтому у пожилых больных уровень глюкозы в плазме возрастает особенно значительно. Осмотический диурез обусловливает потерю жидкости и (в меньшей степени) растворенных веществ (Na^+, Cl^-, K^+) с мочой. Как и при диабетическом кетоацидозе, потери воды вначале «компенсируются» ее перемещением из внутриклеточного пространства во внеклеточное. Со временем, однако, внутрисосудистый объем уменьшается, приводя к снижению СКФ и «выключению» основного механизма выведения глюкозы из плазмы. (В норме экскреторная функция почек ограничивает повышение уровня глюкозы в плазме до 500–600 мг%.) Тошнота и рвота, связанные с инфекцией, уремией или гиперосмоляльностью плазмы, способствуют дальнейшему сокращению внутрисосудистого объема. Обезвоживание усугубляется возрастным нарушением механизма жажды, а часто и невозможностью сообщить обслуживающему персоналу о возникновении жажды. Потому-то гиперосмолярная кома особенно характерна для пожилых больных сахарным диабетом.

Диагностика

Диагноз обычно устанавливают на основании клинических признаков и результатов определений уровня глюкозы и осмоляльности плазмы. В типичных случаях гиперосмолярную кому диагностируют у больных сахарным диабетом 2-го типа (обычно принимающих пероральные сахароснижающие средства), самочувствие которых медленно, но неуклонно ухудшалось на протяжении нескольких дней до обращения к врачу. Больной выглядит резко обезвоженным, находится в полубессознательном состоянии, ступоре или коме. Этому нередко предшествуют провоцирующие заболевания (см. выше). Может иметь место тахикардия и невысокая гипертермия, но артериальное давление и частота дыхания обычно нормальны. По мере нарастания осмоляльности плазмы диурез снижается.

Среди клинических проявлений доминируют нарушения ЦНС (сонливость, слабость, потеря чувствительности). Истинная кома встречается реже, обычно лишь при резком увеличении осмоляльности плазмы (см. ниже). Возможны галлюцинации; у 25% больных с гиперосмолярной комой возникают очаговые судороги. Могут иметь место проявления очаговой ишемии коры головного мозга, которые иногда связаны с истинным нарушением мозгового кровообращения (вследствие тромбоэмболии сосудов мозга), но чаще отражают снижение мозгового кровотока, который нормализуется после коррекции метаболических сдвигов.

Уровень глюкозы в плазме может превышать 1000 мг%, а осмоляльность плазмы — 350 мосм/кг. Последнее в значительной степени связано с накоплением мочевины вследствие сокращения внутрисосудистого объема и преренальной азотемии. Однако не мочевина обусловливает выход жидкости из клеток по осмотическому градиенту, поскольку клеточные мембраны легко проницаемы для нее, и она равномерно распределяется во внутри- и внеклеточном пространстве. Эффективную осмоляльность, или тоничность, вычисляют по формуле:

$$\text{эффективная осмоляльность} = 2\,[Na^+] + \frac{\text{глюкоза}}{18}.$$

Нормальная эффективная осмоляльность колеблется в пределах 275–295 мосм/кг. Гиперосмолярную кому диагностируют в тех случаях, когда этот показатель превышает 320 мосм/кг, хотя настоящая кома развивается при эффективной осмоляльности более 340 мг/кг. Поэтому кома у больного с осмоляльностью плазмы ≤ 340 мг/кг должна иметь другие причины (например, менингит или инсульт).

Ацидоз с анионным интервалом для гиперосмолярной комы нехарактерен, так как кетогенез в этих условиях подавлен (см. выше). Наличие анионного интервала может указывать на накопление лактата в результате нарушения перфузии тканей, снижения минутного объема сердца, токсического действия метформина или сопутствующей почечной недостаточности. Эти состояния исключают путем определения уровня лактата или токсических веществ в сыворотке (если имеются анамнестические указания), а также проверки функции почек.

Лечение

Лечение гиперосмолярной комы сходно с таковым при диабетическом кетоацидозе за тем исключением, что основное внимание следует уделять восстановлению внутрисосудистого объема и осмоляльности плазмы, а не устранению ацидоза, который выражен слабо или вообще отсутствует.

Коррекцию внутрисосудистого объема начинают с парентерального введения жидкости. За первый час вводят 1–2 л нормального солевого раствора. При очень высокой осмоляльности плазмы (> 330 мосм/кг) используют полунормальный солевой раствор (0,45% NaCl). О дефиците объема судят на основании артериального давления, диуреза, центрального венозного давления или (при возможности) давления заклинивания в легочных капиллярах. При сохранении дефицита жидкости введение нормального или полунормального (при высокой гиперосмоляльности) раствора продолжают со скоростью 1 л/час. После восстановления артериального давления и диуреза гипотонический раствор можно заменить изотоническим, который вводят со скоростью 250–500 мл/час. Общий дефицит свободной воды рассчитывают по формуле:

$$\text{дефицит воды (л)} = \frac{\text{осмоляльность плазмы (мосм/кг)}}{295} \times 0{,}6\ \text{массы тела (кг)}.$$

Скорость введения жидкости подбирают таким образом, чтобы восполнить половину дефицита воды за первые 12 часов, а остальное — за следующие 24–36 часов. Как и при диабетическом кетоацидозе, при снижении уровня глюкозы в плазме до 250 мг% начинают вводить 5% раствор глюкозы в воде.

Второе по важности место в лечении гиперосмолярной комы занимает инсулинотерапия. Ее необходимо начинать только после коррекции объема (т.е. после введения 1–2 л солевого раствора). В противном случае возможно резкое падение артериального давления с развитием сердечно-сосудистого коллапса. Вначале внутривенно вводят нагрузочную дозу гормона (10–20 единиц), а затем продолжают капельное его введение со скоростью 0,1 Ед/кг в час. После вывода больного из тяжелого состояния переходят на обычную схему инсулинотерапии, как и в случае диабетического кетоацидоза.

Осмотический диурез при гиперосмолярной коме обусловливает значительный дефицит электролитов (Na^+, K^+, Cl^-, PO_4^{3-} и Mg^{2+}), который требует восполнения. Опять-таки, при парентеральном введении фосфата необходимо соблюдать осторожность, поддерживая его уровень в сыворотке несколько выше 1 мг%. С началом приема пищи обмен фосфата нормализуется.

Осложнения

А. Тромбоэмболии

При гиперосмолярной коме возможны нарушения свертываемости крови, связанные с увеличением агрегации тромбоцитов, повышением вязкости крови или диссеминированным внутрисосудистым свертыванием. Лучшим способом профилактики этого осложнения является восстановление внутрисосудистого объема и лечение системных инфекций. Очаговые неврологические нарушения, не корригируемые инфузионной терапией, требуют консультации со специалистами и (по показаниям) КТ или МРТ головного мозга. Некоторые авторы во избежание таких осложнений рекомендуют вводить больным низкие дозы гепарина. Однако это может приводить к желудочным кровотечениям.

Б. Отек мозга

Отек мозга — тяжелое (но, к счастью, редкое) осложнение инфузионной терапии. Оно чаще наблюдается у детей и при парентеральном введении чересчур большого объема жидкости. В механизмах развития отека мозга в таких условиях, вероятно, играет роль увеличение гидростатического давления в капиллярах коры головного мозга и возникновение осмотического градиента при агрессивном введении гипотонического раствора. При уровне глюкозы в крови выше 250 мг% отек мозга развивается крайне редко, и наиболее эффективным способом его профилактики является введение растворов глюкозы, когда ее уровень снижается до этого уровня.

Обычно отек мозга развивается на фоне первоначального улучшения состояния больного и проявляется головной болью, помрачением сознания и судорогами. В отсутствие лечения возможна грыжа мозга с остановкой дыхания и смерть. Необходима своевременная диагностика этого осложнения и применение маннитола, дексаметазона и фуросемида.

ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЧЕСКИЙ КРИЗ

Клинические проявления

Тяжелая гиперкальциемия (которую диагностируют при уровне общего Ca^{2+} в сыворотке выше 14 мг%) может отражать не только обострение известной хронической гиперкальциемии, но и быть первым проявлением такого заболевания. У больных вначале отмечается полиурия и полидипсия, но по мере прогрессирования болезни появляются признаки уменьшения внутрисосудистого объема и снижения диуреза. В клинической картине доминируют признаки нарушения ЦНС — от поведенческих сдвигов и сонливости до ступора и комы. Регистрируются брадиаритмии вплоть до блокады сердца. Гиперкальциемия потенцирует эффекты дигоксина, тем самым увеличивая риск токсического воздействия сердечных гликозидов. Часто имеют место анорексия, тошнота и рвота, что еще больше снижает внутрисосудистый объем. Боли в животе иногда бывают настолько сильными, что имитируют «острый живот».

Причиной хронической гиперкальциемии, обычно обнаруживаемой при случайном лабораторном исследовании, в большинстве случаев является первичный гиперпаратиреоз. Реже она связана с онкологическими заболеваниями [вследствие секреции опухолями ПТГ-подобного пептида (ПТГПП)] (см. гл. 22), но острые гиперкальциемические кризы чаще всего имеют именно паранеопластическое происхождение. Другие причины гиперкальциемии (например, интоксикация витамином D, прием диуретиков или первичная надпочечниковая недостаточность) встречаются настолько редко или вызывают настолько небольшое повышение уровня кальция в сыворотке, что при дифференциальной диагностике их практически можно не учитывать (см. гл. 19).

Независимо от своей причины, гиперкальциемия обусловливает нефрогенный несахарный диабет, так как нарушает взаимодействие вазопрессина с его рецепторно-эффекторной системой в почках (табл. 25.8). Это вызывает водный диурез, который в конце концов приводит к снижению внутрисосудистого объема и СКФ, блокируя единственный путь выведения кальция, поступающего в кровь из костной ткани или из просвета кишечника. Таким образом, гиповолемия — основная причина резкого повышения уровня кальция в сыворотке при гиперкальциемическом кризе. Отсюда следует, что восполнение внутрисосудистого объема является наиболее эффективным способом начальной терапии такого криза (см. ниже).

Гиперкальциемический криз может развиться у любого больного со злокачественной опухолью, особенно плоскоклеточным раком тканей головы, шеи и легких. Он проявляется изменением

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

психического состояния больного или появлением симптомов, которые нельзя отнести на счет роста опухоли, инфекционного заболевания или других метаболических нарушений (например, уремии). Подозревать такой криз следует также у больных с ранее диагностированным первичным гиперпаратиреозом при возникновении рвоты, диареи или обезвоживания (например, на фоне приема тиазидных диуретиков).

Таблица 25.8. Патогенез гиперкальциемического криза

Мобилизация кальция из костной ткани
↓
Повышение уровня кальция в моче
Уровень кальция в сыворотке вначале остается нормальным
↓
Нефрогенный несахарный диабет
Снижение СКФ
↙

Снижение клиренса кальция сыворотки ↘	Продолжение мобилизации кальция из костной ткани ↙

Повышение уровня кальция в сыворотке

Диагностика

Диагноз подтверждается результатами определения уровней общего или ионизированного кальция в сыворотке. При низкой концентрации альбумина в сыворотке (основного Ca^{2+}-связывающего белка) лучше определять именно ионизированный кальций, так как гипоальбуминемия может маскировать повышение свободной фракции этого иона, если определяется только его общий уровень. Принимая нормальную концентрацию альбумина в сыворотке равной 4 г%, скорректированный уровень кальция вычисляют, увеличивая содержание общего кальция на 0,8 мг% при повышении концентрации альбумина на каждые 1 г%. Скорректированный уровень кальция не всегда точно отражает повышение его ионизированной фракции. Поэтому лучше определять именно ионизированный кальций.

Обнаружив гиперкальциемию, следует определить содержание интактного ПТГ и ПТГПП в плазме, а при подозрении на интоксикацию витамином D — еще и 25 (OH)D или 1,25 $(OH)_2D$. Первичный гиперпаратиреоз встречается довольно часто и может быть причиной гиперкальциемии, даже у больных со злокачественными опухолями.

Лечение

Тяжелая гиперкальциемия требует прежде всего внутривенного введения жидкости (табл. 25.9). Нормализация внутрисосудистого объема сопровождается повышением СКФ и увеличением почечной экскреции кальция. Обмен кальция в дистальных отделах нефрона тесно связан с обменом натрия. Введение нормального солевого раствора (0,9% NaCl) не только восстанавливает СКФ, но и регулирует механизмы транспорта этих ионов в дистальных почечных канальцах, увеличивая их экскрецию с мочой. В течение первого часа вводят 500–1000 мл физиологического раствора, а затем в зависимости от степени гиповолемии продолжают его введение со скоростью 250–500 мл/час. Степень гиповолемии можно оценить по клиническим признакам, диурезу и показателям функции почек. Для восстановления внутрисосудистого объема часто приходится вводить несколько литров раствора. При этом необходимо следить за диурезом, чтобы не допустить перегрузки объемом. При исходной склонности к задержке жидкости (например, при застойной сердечной недостаточности) для усиления диуреза можно использовать петлевые диуретики (например, фуросемид). Солевой раствор и петлевые диуретики способны увеличить выведение кальция с мочой до 800 мг/сутки. Обычно это сопровождается снижением уровня кальция в сыворотке на 1–3 мг%. Следует восполнять дефицит калия и магния, связанный с возрастанием диуреза. При использовании петлевых диуретиков вводимый объем нормального солевого раствора должен, как минимум, соответствовать диурезу. Уменьшение внутрисосудистого объема под действием диуретиков сопровождается снижением СКФ и нарастанием степени гиперкальциемии.

После устранения гиповолемии используют более специфические средства (см. гл. 19). Тяжелая гиперкальциемия почти всегда связана с усиленной мобилизацией кальция из костной ткани. Поэтому применяют препараты, ингибирующие активность остеокластов. Основу терапии составляют бисфосфонаты. Введение памидроната в дозе 60–90 мг в 250 мл солевого раствора за 1–4 часа (4 часа — для амбулаторных больных) значительно снижает уровень кальция в сыворотке, часто нормализуя его. Применяют и бисфосфонат третьего

поколения — золендроновую кислоту (4 мг внутривенно за 15 минут), которая более эффективно снижает уровень кальция, а по безопасности сходна с памидронатом. Преимуществом этого препарата является также меньшая продолжительность инфузии и более длительное действие. Максимальный эффект внутривенного введения бисфосфонатов регистрируется через 2–4 суток и сохраняется в течение от 1 недели до нескольких месяцев. При рецидиве гиперкальциемии их можно применять повторно. Побочные эффекты терапии бисфосфонатами включают воспаление в месте введения, небольшой подъем температуры тела и преходящее снижение уровней кальция, фосфата и магния в сыворотке. Дифосфонаты ослабляют также боли и препятствуют переломам при миеломе и остеолитических метастазах рака молочной железы и других солидных опухолей. Считается, что эти препараты подавляют активацию остеокластов в очагах метастазирования опухолей.

Таблица 25.9. Лечение гиперкальциемического криза

0,9% NaCl (250–500 мл)
плюс (если необходимо) фуросемид
↓
Кальцитонин (2–4 мг/кг подкожно или внутримышечно каждые 8 часов) с преднизоном или без него
↓
Памидронат (60–90 мг внутривенно за 1–2 часа)
или
Золендронат (4 мг внутривенно за 15 минут)
↓
Оценить необходимость повторного введения указанных средств

В лечении гиперкальциемии уже давно применяют кальцитонин. Он прямо влияет на остеокласты, подавляя резорбцию кости. Кальцитонин вводят подкожно или внутримышечно в дозе 2–4 ед/кг массы тела каждые 6–12 часов, предварительно с помощью пробной дозы убедившись в отсутствии аллергии на этот препарат. Эффект кальцитонина, который оценивают через 6–12 часов, обычно довольно скромный (снижение уровня кальция в сыворотке на 1–2 мг%) и с увеличением продолжительности лечения уменьшается (тахифилаксия). Одновременное введение глюкокортикоидов препятствует такому уменьшению и увеличивает длительность гипокальциемического действия кальцитонина. Кальцитонин применяют при острой гиперкальциемии в основном как дополнение к более эффективным, но медленнее действующим средствам (бисфосфонатам).

Противоопухолевый антибиотик пликамицин в дозах, недостаточных для подавления роста опухоли, обладает значительным гипокальциемическим эффектом. Предположительно, он влияет на остеокласты, снижая их резорбтивную активность. Пликамицин вводят внутривенно в дозе 15–25 мг/кг массы тела за 4–24 часа. У большинства больных уровень кальция в сыворотке через 24–48 часов снижается, часто — до нормы. Однако этот препарат оказывает токсическое действие на печень, почки и тромбоциты, что может привести к клинически значимым кровотечениям. При повторном введении токсичность увеличивается, что ограничивает возможность хронического использования пликамицина. Поскольку существуют более безопасные средства лечения тяжелой гиперкальциемии, пликамицин не является препаратом первой линии.

При паранеопластической гиперкальциемии эффективен нитрат галлия. Подобно бисфосфонатам и пликамицину, галлий действует непосредственно на остеокласты. Его вводят внутривенно в дозе 200 мг/м^2 в течение 5 суток. Использование галлия ограничивается необходимостью длительной инфузии (что требует госпитализации больных) и нефротоксичностью (особенно в сочетании с другими нефротоксическими средствами).

В лечении гиперкальциемического криза используют также стероиды, фосфаты и диализ. Стероиды обычно вводят при хронической гиперкальциемии, обусловленной лимфопролиферативными заболеваниями (например, множественной миеломой) или гипервитаминозом D (например, при отравлении этим витамином или диссеминированном гранулематозе). Парентеральное введение фосфата снижает уровень кальция в сыворотке ценой отложения фосфатов кальция в паренхиматозных органах. Поэтому применять этот способ не рекомендуется. Перитонеальный или гемодиализ против растворов с низким содержанием кальция также снижает концентрацию кальция в сыворотке и является методом выбора при лечении тяжелой гиперкальциемии у больных с почечной недостаточностью (у которых введение солевого раствора не сопровождается усилением диуреза). Гемодиализ проводят также при сохранении гиперкальциемии на фоне

максимального солевого диуреза, пока не проявится полный эффект дифосфонатов или пликамицина.

Наконец, необходимо принимать меры для устранения основной причины гиперкальциемии. В некоторых случаях (например, при диссеминации рака) это невозможно, но в других (например, при первичном гиперпаратиреозе) хирургическая операция радикально излечивает больного. Таким образом, во всех случаях следует выяснять причину гиперкальциемии. Даже при, казалось бы, очевидной причине гиперкальциемии (например, злокачественной опухоли) соответствующие исследования могут выявить устранимую причину повышения уровня кальция в сыворотке и, по меньшей мере, помочь разработке стратегии длительной терапии после купирования острого гиперкальциемического криза.

ОСТРАЯ ГИПОКАЛЬЦИЕМИЯ

Клинические проявления

Гипокальциемией сопровождаются многие заболевания, при которых нарушен синтез или действие ПТГ или витамина D или происходит секвестрация кальция в пространствах, откуда он не может поступать в сыворотку (см. гл. 19). Многие из таких заболеваний характеризуются хроническим течением с постепенным развитием симптомов гипокальциемии или их отсутствием (поскольку лечение начинают раньше, чем проявится острая декомпенсация кальциевого обмена). Однако в ряде случаев в клинической картине преобладают именно признаки острой гипокальциемии. Распознавание ситуаций, грозящих таким осложнением, позволяет установить правильный диагноз и принять меры, устраняющие тяжелые последствия острого снижения уровня кальция в сыворотке.

Наиболее важной причиной гипокальциемии является, вероятно, дефицит ПТГ, развивающийся после операций на шее по поводу злокачественных опухолей или резекции аденоматозных или гиперплазированных околощитовидных желез. Это может быть следствием случайного или намеренного (при радикальных операциях на шее) удаления всей функционирующей паратиреоидной ткани или нарушения кровоснабжения сохраненных околощитовидных желез. После резекции аденомы околощитовидной железы функция сохраненной паратиреоидной ткани (с нормализацией секреции ПТГ и уровня кальция в сыворотке) восстанавливается лишь через 1–2 суток после операции.

Секреция ПТГ и его влияние на ткани-мишени нарушаются и при дефиците магния. Поэтому при низком уровне магния и кальция в сыворотке лечение гипокальциемии следует начинать с компенсации дефицита магния.

Гипокальциемия может наблюдаться и при хронической почечной недостаточности. Гиперфосфатемия и снижение активности 1α-гидроксилазы приводят к нарушению образования $1,25(OH)_2D$. Активное лечение гиперфосфатемии (например, с помощью средств, связывающих фосфаты) и назначение кальцитриола обычно восстанавливают обмен кальция в таких условиях.

К тяжелой гиперкальциемии приводит также острая секвестрация кальция в костях или других тканях. Это, как уже отмечалось, может иметь место после удаления паратиреоидной аденомы. В других случаях у больных с фиброзно-кистозным остеитом в отсутствие стимулированной ПТГ резорбции костей внеклеточный кальций «уходит» на минерализацию остеоида (синдром голодных костей). В отличие от дефицита ПТГ, уровень этого гормона при синдроме голодных костей обычно повышен. Сходный феномен секвестрации наблюдается при остеопластических метастазах рака молочной или предстательной железы. Терапевтические воздействия блокируют остеолитическую активность таких метастазов, и внеклеточный кальций быстро поступает в неминерализованный костный матрикс.

Соли кальция могут откладываться также в нефизиологических местах (например, в брюшной полости при остром панкреатите или поврежденных мышцах при рабдомиолизе), что сопровождается снижением уровня кальция в сыворотке. По мере заживления мышц концентрация кальция в сыворотке восстанавливается или даже превышает норму, отражая рассасывание кальциевых отложений.

Гипокальциемия наблюдается и при острых системных заболеваниях (например, токсическом шоке), что связано с возрастанием уровня свободных жирных кислот в сыворотке, а также у больных, получающих цитостатики (доксорубицин или цитарабин) или другие средства (кетоконазол, пентамидин и фоскарнет).

Диагностика

Гипокальциемия проявляется характерным сочетанием признаков и симптомов. Большинство из них связано с повышенной возбудимостью нервов (табл. 25.10). Больные вначале отмечают парестезии вокруг рта, а также в пальцах рук

и ног. Затем возникают судороги и спазмы мышц (чаще всего карпопедальный спазм) (см. рис. 9.18) и диффузная гиперрефлексия. Спазмофилия может приобретать характер общей тетании с развитием ларингоспазма и остановки дыхания. Повышенная возбудимость ЦНС приводит к генерализованным судорогам (особенно у больных с судорожными расстройствами в анамнезе).

Таблица 25.10. Симптомы и признаки острой гипокальциемии

Симптомы
Онемение тканей вокруг рта
Парестезии (покалывания) дистальных отделов конечностей
Гиперрефлексия
Подергивания мышц
Карпопедальный спазм
Ларингоспазм
Судороги
Кома
Признаки
Симптом Хвостека
Симптом Труссо
Артериальная гипотония
Брадикардия
Удлинение интервала QT
Аритмии

При физикальном исследовании часто обнаруживают признаки повышения нервно-мышечной возбудимости (см. табл. 25.10). Наблюдается симптом Хвостека — подергивание мышц лица в ответ на постукивание молоточком в точке выхода лицевого нерва (примерно на 2 см кпереди от уха ниже скуловой дуги). Площадь сокращающихся лицевых мышц грубо пропорциональна тяжести гипокальциемии. Симптом Труссо вызывают наложением на предплечье манжетки тонометра, давление в которой в течение 3–5 минут удерживают примерно равным систолическому. Положительная реакция — тоническая судорога кисти, обусловленная кратковременной ишемией гипервозбудимых нервов руки.

Со стороны сердечно-сосудистой системы при гипокальциемии наблюдаются снижение артериального давления, нарушения сократимости и проводимости сердца. На ЭКГ выявляется удлинение интервала QT. Признаки хронической гипокальциемии (субкапсулярные катаракты и обызвествление базальных ганглиев) помогают идентифицировать больных с высоким риском острого снижения уровня кальция в сыворотке.

Определение общего кальция и альбумина в сыворотке (и, если возможно, ионизированного кальция) позволяет быстро диагностировать гипокальциемию, а определение уровней ПТГ, $25(OH)D$ и $25(OH)_2D$ в плазме способствует выяснению причины низкой концентрации кальция. Для исключения гипомагниемии определяют уровень Mg^{2+} в сыворотке. Дефицит магния может проявляться теми же симптомами и признаками, что и гипокальциемия. Восполнение дефицита этого иона следует начинать еще до проведения дополнительных диагностических исследований.

Необходимо проверить, получал ли больной лекарственные средства, снижающие уровень кальция в сыворотке (например, бисфосфонаты, кальцитонин, аспарагиназу, цисплатин, фоскарнет).

Определение активности амилазы и липазы в сыворотке помогает диагностировать панкреатит к качестве причины гипокальциемии, а определение активности креатинфосфокиназы и альдолазы позволяет исключить рабдомиолиз.

Диагностические ошибки возможны в ближайшем периоде после паратиреоидэктомии. Гипопаратиреоз трудно сразу отличить от синдрома голодных костей. Определение уровня ПТГ в сыворотке (который должен быть низким при гипопаратиреозе и повышенным при синдроме голодных костей) занимает несколько дней, и поэтому не помогает быстрой диагностике. О причине гипокальциемии можно судить по уровню фосфата в сыворотке (повышенном при гипопаратиреозе и сниженном при синдроме голодных костей) или моче (обычно сниженном при гипопаратиреозе). Однако результаты соответствующих определений практически не влияют на лечение острой гипокальциемии, и точный диагноз важен лишь для последующего лечения исходного заболевания.

Лечение

В ситуации, угрожающей жизни больного (например, при сердечно-сосудистом коллапсе), или при генерализованной тетании внутривенно вводят 10 мл глюконата кальция (93 мг элементарного кальция) за 5–10 минут (при необходимости можно повторить). При менее острых, но рецидивирующих эпизодах гипокальциемии проводят постоянную инфузию кальция. Для этого 930 мг (10 ампул) глюконата кальция смешивают с 500 мл 5% раствора глюкозы в воде. Начальная скорость

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

инфузии обычно составляет 0,3 мг/кг в час, но при высокой потребности в кальции (например, при синдроме голодных костей) ее можно увеличить до 2 мг/кг в час.

После выведения больного из острого состояния приходится решать вопрос о хронической заместительной терапии кальцием. В случаях слабо выраженной гипокальциемии можно обойтись кальциевыми добавками. При этом часто достаточно принимать по 1–3 г элементарного кальция (карбонат кальция содержит по весу около 40% элементарного кальция), что обеспечивает поддержание уровня кальция в сыворотке на нижней границе нормы и устраняет симптомы гипокальциемии. При более упорной гипокальциемии (как у большинства больных с гипопаратиреозом) приходится добавлять одну из форм витамина D или его производных. При лечении больных с гипопаратиреозом холекальциферолом (витамином D_3) часто требуются сверхфизиологические его дозы (50 000 Ед/сутки и выше), поскольку при гипопаратиреозе нарушено 1α-гидроксилирование предшественника витамина D. Кальцитриол действует быстрее, чем витамин D_3, и его эффект не зависит от активности 1α-гидроксилазы. Однако лечение этим препаратом обходится дороже и сопряжено с более высоким риском развития острой гиперкальциемии. Кальцитриол назначают по 0,25–1 мкг в сутки.

Задача терапии во всех случаях сводится к устранению симптомов гипокальциемии и восстановлению уровня кальция в сыворотке до нижней границы нормы. Это обычно достигается путем сочетания витамина D и кальциевых добавок, что придает лечению определенную гибкость, не требуя частых модификаций доз, необходимых при использовании более длительно действующих препаратов витамина D. Попытки поддержания более высокого уровня кальция могут приводить к гиперкальциурии и повышать риск развития мочекаменной болезни. Избежать гиперкальциурии помогает назначение гидрохлортиазида по 50–100 мг в сутки. Тиазидные диуретики снижают гиперкальциурию и, тем самым, повышают уровень кальция в сыворотке. При их использовании необходимо тщательно наблюдать за больным, чтобы не допустить развития ятрогенной гиперкальциемии. Нужно стремиться к постоянному поддержанию концентрации кальция на заданном уровне. При хронической гипокальциемии, как упоминалось выше, возможно развитие субкапсулярной катаракты и обызвествление базальных ганглиев, что иногда обусловливает синдром, сходный с паркинсонизмом.

ГИПОНАТРИЕМИЯ

Клинические проявления

Гипонатриемия — самое частое из нарушений электролитного обмена, наблюдаемых у госпитализированных больных (см. гл. 6). Подострая или хроническая гипонатриемия легкой или умеренной степени часто протекает бессимптомно. Однако выраженная гипонатриемия (< 120 мэкв%), особенно развивающаяся быстро, может угрожать жизни больного.

Различают гипо-, гипер- и нормоволемическую гипонатриемию (табл. 25.11). Гиповолемическая гипонатриемия связана с уменьшением объема циркулирующей крови. При снижении внутрисосудистого объема более чем на 9% возникает неосмотический стимул к секреции антидиуретического гормона (АДГ), отражающий попытку организма задержать воду и, тем самым, сохранить внутрисосудистый объем. Гипонатриемия этого типа развивается при длительной рвоте и поносе или усиленном потоотделении, особенно если потери жидкости восполняются водой или гипотоническими растворами. Уменьшение объема циркулирующей крови и гипонатриемия могут быть также следствием почечных потерь натрия (при введении диуретиков, недостаточности минералокортикоидов или других сольтеряющих синдромах). Концентрация Na^+ в моче в таких случаях, как правило, повышена (> 20 мэкв/л), тогда как при компенсаторном повышении секреции АДГ реабсорбция Na^+ во всех сегментах нефрона возрастает, что приводит к снижению концентрации Na^+ в моче.

Гиперволемическая гипонатриемия сопровождает отечные состояния, при которых имеет место парадоксальная задержка воды, несмотря на ее общий избыток в организме. Конкретными причинами гипонатриемии этого типа являются застойная сердечная недостаточность, цирроз печени с асцитом и нефротический синдром. Гипонатриемия в таких случаях обусловлена, по-видимому, влиянием сниженного кровотока на барорецепторы артериального русла. Информация об этом поступает по нервам в гипоталамус, стимулируя секрецию АДГ и задержку воды.

Наиболее гетерогенной группой является, вероятно, нормоволемическая гипонатриемия, патогенез

которой объяснить труднее. Эта группа включает синдром неадекватной секреции АДГ (СНСАДГ), гипотиреоз, дефицит глюкокортикоидов (например, при вторичной надпочечниковой недостаточности), нервную полидипсию и гипонатриемию, развивающуюся после трансуретральной резекции предстательной железы (см. табл. 25.11).

Таблица 25.11. Классификация гипонатриемии

Гиповолемическая
Внепочечные потери жидкости
Чрезмерная потливость
Потери, обусловленные обширными поражениями кожи (например, ожогами)
Рвота
Понос
Потери жидкости через почки
Использование диуретиков
Сольтеряющая нефропатия
Мозговой сольтеряющий синдром
Осмотический диурез, восполняемый водой
Гиперволемическая
Застойная сердечная недостаточность
Нефротический синдром
Цирроз печени с асцитом
Хроническая почечная недостаточность
Нормоволемическая
Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона
Внутричерепная патология
Легочные заболевания
Лекарственные соединения (например, опиоды)
Резкая боль или эмоциональный стресс
Тошнота и рвота
Послеоперационный
Переустановка осмостата
Надпочечниковая недостаточность (при резком дефиците минералокортикоидов возможна гиповолемическая гипонатриемия)
Гипотиреоз
Водная интоксикация
Нервная полидипсия
Полидипсия другого происхождения
Введение избыточных объемов гипотонических растворов
Послеоперационная (после трансуретральной простатэктомии)

Диагностика

Острая гипонатриемия (развивающаяся за 24 часа или меньше) проявляется головной болью, тошнотой, рвотой, сонливостью, беспокойством, судорогами и нарушением восприятия действительности, которое может прогрессировать до ступора и комы. Считается, что в основе этих проявлений лежит отек мозга, обусловленный перемещением гипотонической внеклеточной жидкости в клетки коры головного мозга. Такому перемещению вначале противодействует снижение внутриклеточной концентрации электролитов, а позднее — и других растворенных веществ (например, аминокислот), что уменьшает осмотический градиент и ограничивает поступление жидкости в мозг. Со временем за счет этого механизма содержание воды в клетках головного мозга при хронической гипонатриемии восстанавливается почти до нормы. Таким образом, тяжесть состояния больных зависит от скорости и степени снижения концентрации Na^+ в сыворотке. Тяжелые последствия отека мозга особенно часто наблюдаются в послеоперационном периоде у молодых женщин с сохраненной менструальной функцией. Смертность и необратимые повреждения головного мозга среди этого контингента больных возникают в 25 раз чаще, чем у женщин в постменопаузе или мужчин. По-видимому, эстрогены и прогестерон способствуют накоплению растворенных веществ в клетках ЦНС, что увеличивает осмотический градиент и перемещение воды в мозг.

В ходе диагностики прежде всего необходимо исключить псевдогипонатриемию, обусловленную высокой концентрацией триглицеридов или осмотически активных соединений (глюкозы или белков) в плазме. Гипертриглицеридемия снижает уровень натрия в водной фазе плазмы, хотя его содержание в цельной плазме может оставаться нормальным. Это легко обнаружить по молочному виду сыворотки, а центрифугирование пробы перед определением концентрации Na^+ в водной фазе позволяет избежать ошибки. Осмотически активные вещества (например, глюкоза) обусловливают перемещение воды из внутриклеточного пространства во внеклеточное, за счет чего концентрация электролитов (например, Na^+) в сыворотке может оказаться временно сниженной (см. выше «Диабетический кетоацидоз»).

Убедившись в истинности гипонатриемии, приступают к выяснению ее причин. Признаки застойной сердечной недостаточности, цирроза печени или нефротического синдрома обычно обнаруживаются уже при осмотре больных и подтверждаются результатами стандартных лабораторных и визуализационных исследований. С помощью обычных исследований исключают и нарушение

функции почек. Частой причиной гипонатриемии является прием тиазидных диуретиков, и это необходимо проверить в самом начале. Для исключения первичной полидипсии подробно опрашивают больного и измеряют потребление им жидкости. Гипотиреоз исключают путем определения уровней ТТГ и свT_4 в сыворотке, а глюкокортикоидную недостаточность — с помощью стимуляционной пробы с АКТГ (см. гл. 18 и 20 соответственно).

СНСАДГ характеризуется неосмотической и необъемной стимуляцией секреции АДГ. Диагноз этого синдрома устанавливают методом исключения у больных в отсутствие гиповолемии, отеков, почечной или надпочечниковой недостаточности или гипотиреоза. Уровень Na^+ в сыворотке и ее осмоляльность снижены на фоне выделения концентрированной мочи. Содержание Na^+ в моче умеренно повышено (> 20 мэкв/л), что отражает активацию натрийуреза в ответ на общее увеличение жидкости в организме. Для подтверждения диагноза можно использовать пробу с водной нагрузкой [при СНСАДГ больные за 4 часа выделяют менее 90% принятого количества воды (20 мл/кг) или осмоляльность мочи не падает ниже 100 мосм/кг]. СНСАДГ развивается при многих заболеваниях ЦНС (энцефалите, рассеянном склерозе, менингите, психозах) и легких (туберкулезе, пневмонии, аспергиллезе), а также при некоторых солидных опухолях (мелкоклеточный рак легких, рак поджелудочной железы, мочевого пузыря или простаты). Этот синдром возникает и под влиянием некоторых лекарственных соединений (циклофосфамида, растительных алкалоидов, опиатов, ингибиторов синтеза простагландинов, трициклических антидепрессантов, карбамазепина, клофибрата и ингибиторов обратного захвата серотонина).

Иногда СНСАДГ трудно отличить от мозгового сольтеряющего синдрома, который также может сопровождать патологию ЦНС, особенно субарахноидальное кровоизлияние. Полагают, что он обусловлен нарушением центральных механизмов регуляции обмена натрия в почках. Усиленные почечные потери натрия приводят к гиповолемии, стимуляции секреции АДГ и гипонатриемии. Основную роль в механизме натрийуреза при мозговом сольтеряющем синдроме отводят предсердному или мозговому натрийуретическому пептиду. СНСАДГ и мозговой сольтеряющий синдром различаются главным образом объемом циркулирующей крови (табл. 25.12). Это важно иметь в виду, поскольку при мозговом сольтеряющем синдроме необходимо восполнять внутрисосудистый объем, тогда как терапия СНСАДГ требует ограничения жидкости.

Таблица 25.12. Сравнение лабораторных данных при синдроме неадекватной секреции антидиуретического гормона и мозговом сольтеряющем синдроме (МСТС)

Показатель	СНСАДГ	МСТС
Сокращение внутрисосудистого объема[1]	Нет	Да
Уровень натрия в сыворотке	↓	↓
Уровень натрия в моче	↑	↑↑
Объем мочи	Н или ↓	↑
Эндокринные показатели		
Уровень АДГ в плазме	↑	Н или ↑
Уровень альдостерона в плазме	↓	Н или ↑
Активность ренина плазмы	↓	Н или ↓
Уровень ПНП в плазме	↑	↑
Азот мочевины в сыворотке	Н или ↓	↑
Мочевая кислота в сыворотке	↓	Н или ↑

[1] Клинические признаки или результаты прямого измерения объема плазмы. Н — норма; ПНП — предсердный натрийуретический пептид.

Лечение

Если удается выяснить первичный стимул к усиленному потреблению воды (например, нервную полидипсию) или к ее задержке в организме (например, прием диуретиков), то лечение сводится к устранению исходной причины.

Если же причина гипонатриемия остается неясной или неконкретной (как при СНСАДГ), то терапия имеет более общий характер. При бессимптомной (легкой или хронической) гипонатриемии просто ограничивают потребление воды. При этом необходимо рассчитывать ее суточное потребление, включая и ту воду, которая содержится в плотных продуктах. Если больной не может или не хочет ограничивать потребление воды, то нужный уровень Na^+ в сыворотке можно поддерживать с помощью демеклоциклина (600–1200 мг/сутки в дробных дозах); этот антибиотик препятствует действию АДГ на рецепторы. Ограничения потребления воды при лечении демеклоциклином не требуется. Более того, оно может быть даже опасным. Такая терапия требует тщательного наблюдения за больным, чтобы не допустить его обезвоживания и развития почечной недостаточности. Другим подходом к лечению может быть регулярный прием петлевых диуретиков (например, фуросемида), которые устраняют осмотический градиент, обусловливающий выделение концентрированной мочи. Петлевые диуретики следует использовать одновременно с добавками NaCl (2–3 г/сутки), чтобы увеличить экскрецию растворенных веществ с мочой и, тем самым, усилить потерю воды.

Острая гипонатриемия, сопровождающаяся клиническими симптомами, является показанием для введения гипертонического раствора (3% NaCl). Общий избыток воды в организме можно рассчитать по уравнению:

$$\text{избыток воды (л)} = \frac{295 - \text{осмоляльность плазмы (мосм/кг)}}{295} \times 0{,}6 \text{ массы тела (кг)}.$$

Повышение уровня натрия в сыворотке при инфузии 1 л 3% солевого раствора рассчитывают по формуле:

$$\Delta Na^+ = \frac{\text{введенный } Na^+ - Na^+ \text{ сыворотки}}{\text{общее содержание воды в организме} + 1},$$

где ΔNa^+ — изменение концентрации натрия при введении 1 л раствора; введенный Na^+ — концентрация Na^+ в растворе (для 3% раствора она составляет 513 ммоль/л); общее содержание воды в организме — это масса тела (кг), умноженная на 0,6 (для детей и молодых мужчин), на 0,5 (для молодых женщин и пожилых мужчин) или на 0,45 (для пожилых женщин); + 1 — объем введенного раствора. С помощью этой формулы можно рассчитать скорость инфузии для достижения желаемого увеличения концентрации Na^+ в сыворотке за данное время. Во избежание демиелинизации центральных нейронов (см. ниже) скорость инфузии подбирают с таким расчетом, чтобы уровень Na^+ в сыворотке возрастал не больше чем на 0,5 мэкв в 1 час (< 8–12 мэкв в сутки). При необходимости (для устранения симптомов острой гипонатриемии) скорость инфузии солевого раствора в течение короткого времени можно увеличивать до 1–2 мэкв/час (не превышая при этом рекомендованного суточного количества вводимого Na^+). Перегрузку объемом можно предотвратить введением фуросемида. Следует учитывать, однако, что фуросемид способствует экскреции гипотонической мочи; поэтому возрастание осмоляльности плазмы может превышать расчетную величину. Когда уровень Na^+ в сыворотке достигнет 130 мэкв/л, инфузию гипертонического раствора прекращают, и в дальнейшем для окончательной коррекции осмоляльности плазмы используют ограничение жидкости или введение нормального солевого раствора (0,9% NaCl), добавляя фуросемид.

При относительно слабо выраженных симптомах гипонатриемии можно использовать антагонист рецепторов вазопрессина кониваптан (вапризол). Его вводят внутривенно в дозе 20 мг, продолжая затем инфузию со скоростью 20 мг/сутки в течение 1–3 суток. При недостаточном повышении уровня натрия в сыворотке скорость инфузии можно увеличивать до 40 мг/сутки. Одновременно рекомендуется умеренное ограничение жидкости.

Лечение, направленное на устранение причин гипонатриемии, также требует осторожности. Например, быстрая коррекция гипонатриемии путем введения глюкокортикоидов при надпочечниковой недостаточности может вызвать центральный миелинолиз. При слишком быстром возрастании уровня Na^+ в сыворотке (> 1мэкв/час) может быть показано введение гипотонического раствора или парентеральное введение 0,25–1 мкг ацетата десмопрессина.

Осложнения

Центральный понтинный миелинолиз впервые наблюдался у злоупотребляющих алкоголем и истощенных людей. В первых описаниях миелинолиз, ограниченный варолиевым мостом, сопровождался тетраплегией, и в отдельных случаях приводил к смерти. В последующих наблюдениях была установлена связь центрального понтинного миелинолиза с лечением гипонатриемии. При агрессивной терапии гипонатриемии, направленной на устранение отека мозга, у больных возможно развитие мутизма, дисфазии, спастического тетрапареза, псевдобульбарного паралича и делирия. У выживших больных часто сохраняются тяжелые неврологические нарушения. С помощью КТ и МРТ показано, что миелинолиз распространяется

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

за пределы варолиева моста, и в типичных случаях симметрично поражаются участки мозга на границе между серым и белым веществом.

Как эксперименты на животных, так и наблюдения на людях убедительно свидетельствуют о связи этого синдрома с агрессивной коррекцией гипонатриемии. Учитывая недостаточность представлений о патогенезе центрального миелинолиза, целесообразно с осторожностью подходить к коррекции хронической гипонатриемии у больных с явным изменением содержания воды и распределения растворенных веществ в головном мозге, увеличивая уровень Na^+ в сыворотке не быстрее чем на 0,5 мэкв в час. При острой гипонатриемии (т. е. развившейся менее чем за 24 часа) риск перераспределения осмотически активных веществ существенно меньше. Для устранения клинических признаков отека мозга в таких случаях можно использовать более агрессивный подход, хотя в любом случае по возможности следует избегать скорости коррекции гипонатриемии выше 1 мэкв/час и максимального увеличения уровня Na^+ в сыворотке за первые 24 часа больше чем на 12 мэкв.

НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Клинические проявления

Причиной несахарного диабета является абсолютная или относительная недостаточность уровня или активности АДГ (вазопрессина) в крови (см. гл. 6).

В норме при осмоляльности плазмы ниже 285 мосм/кг происходит торможение секреции АДГ, что приводит к выделению максимально разведенной мочи (< 100 мосм/кг). Начиная с осмоляльности плазмы выше 285 мосм/кг, секреция АДГ линейно возрастает. При концентрации АДГ в плазме выше 5 пг/мл (что соответствует осмоляльности плазмы около 295 мосм/кг) моча становится максимально концентрированной, и дальнейшее повышение уровня АДГ не увеличивает ее концентрированность. При осмоляльности плазмы 295 мосм/кг активируется механизм жажды, которая при дальнейшем повышении осмоляльности также усиливается линейно. Это служит основным способом защиты организма от гипертоничности внеклеточной жидкости (точно так же, как торможение секреции АДГ защищает организм от гипотоничности плазмы). Если больной находится в сознании и способен пить, то при интактном механизме жажды даже полное прекращение секреции АДГ компенсируется усиленным потреблением воды.

Нарушение секреции АДГ (центральный несахарный диабет) может быть наследственным, сопровождаясь иногда сахарным диабетом, атрофией зрительных нервов и нейросенсорной глухотой (синдром DIDMOAD, или синдром Вольфрама). Центральный несахарный диабет бывает также компонентом полиэндокринного аутоиммунного синдрома (см. гл. 3). Вторичные причины центрального несахарного диабета включают травмы головы (обычно с нарушением целостности ножки гипофиза), оперативные вмешательства на гипофизе, гранулематозные заболевания (саркоидоз, туберкулез, гистиоцитоз X), инфекции, аневризмы сосудов и тромбоз, а также опухоли (краниофарингиомы, дисгерминомы, менингиомы и метастазы рака молочной железы, легких или желудочно-кишечного тракта).

Осморецепторы, регулирующие секрецию АДГ, локализованы в сосудистом органе терминальной пластинки и располагаются отдельно от рецепторов, регулирующих жажду, хотя и поблизости от них. Поэтому у больных с нарушением осморецепторов или нейросекреторных ядер гипоталамуса сохраняется возможность активации механизма жажды и, тем самым, защита от тяжелой дегидратации. При одновременном же нарушении и секреции АДГ, и осморецепторного механизма жажды (несахарный диабет без жажды) риск гиповолемии и тяжелого обезвоживания резко увеличивается (см. ниже).

Реакция почек на АДГ требует достаточного поступления клубочкового фильтрата в дистальные сегменты канальцев, сохранности канальцевой функции в восходящем сегменте петли Генле (где формируется и поддерживается градиент тоничности мозгового вещества почек и образуется свободная вода для экскреции) и сохранности механизма внутриклеточного проведения сигнала вазопрессина в собирательных трубочках. Отсутствие реакции на АДГ обусловлено генетическим дефектом V_2-рецепторов (X-сцепленный рецессивный несахарный диабет) или дефектом функционально связанных с этими рецепторами водных каналов (аквапорина-2) (аутосомно-рецессивный несахарный диабет). Существуют и приобретенные формы нефрогенного несахарного диабета, связанные с гипокалиемией или гиперкальциемией, различными почечными заболеваниями (например, медуллярной кистозной болезнью) или с влиянием демеклоциклиновой или литиевой терапии.

Диагностика

Больные, находящиеся в сознании, обычно отмечают острое начало полиурии и полидипсии. Пока сохраняется механизм жажды и потребление воды компенсирует ее потери с мочой, осмоляльность плазмы остается в нормальных пределах. При бессознательном же состоянии больных или невозможности удовлетворить жажду, равно как и при сопутствующей адипсии, полиурия быстро сменяется признаками тяжелого обезвоживания и гиперосмоляльности. Объем мочи у таких больных может быть нормальным или даже сниженным. Преобладают клинические проявления гипернатриемии с обезвоживанием клеток и уменьшением внутрисосудистого объема. Может иметь место спадение вен твердой мозговой оболочки с запустением венозных синусов головного мозга, что иногда приводит к отрыву сосудов от мест их прикрепления и внутричерепным кровоизлияниям. Другие проявления включают раздражительность, сонливость, слабость, мышечные подергивания, гиперрефлексию, судороги и кому.

Полиурию обычно диагностируют в тех случаях, когда диурез превышает 2,5 л в сутки. Необходимо выяснить, не злоупотреблял ли больной пивом или другими гипотоническими напитками и не вводились ли ему растворы парентерально (например, после хирургических операций). Следует также обращать внимание на неврологические или эндокринные симптомы (которые могут указывать на новообразования в гипоталамусе или внутри турецкого седла), на использование медикаментозных средств, которые могут нарушать реабсорбцию воды в почках (фуросемид, демеклоциклин или литий) и на состояния, могущие имитировать несахарный диабет (например осмотический диурез при сахарном диабете или возрастание диуреза после устранения обструкции мочевых путей).

Прежде всего определяют концентрацию натрия в сыворотке и осмоляльность плазмы и мочи. При несахарном диабете уровень натрия в сыворотке и осмоляльность плазмы обычно нормальны или повышены, а моча недостаточно концентрирована. Определение концентрации глюкозы в плазме и обычных показателей функции почек позволяет исключить роль осмотического диуреза. Полиурию, обусловленную гипокалиемией или гиперкальциемией, исключают путем определения уровней K^+ и Ca^{2+} в сыворотке.

При сомнительных результатах первоначальных исследований можно провести пробу с лишением жидкости. Она заключается в серийных определениях уровня Na^+ в сыворотке, объема и осмоляльности мочи на фоне лишения жидкости до тех пор, пока концентрация Na^+ не превысит 146 ммоль/л или осмоляльность мочи не выйдет на плато (изменения < 10% при трех последовательных определениях), а больной потеряет более 2% массы тела. При снижении массы тела на 3% или появлении признаков ортостатической гипотонии пробу прекращают. При несахарном диабете осмоляльность мочи в ходе пробы не увеличивается. Введение десмопрессина приводит к задержке воды в организме и увеличению осмоляльности мочи (более чем на 50%) только при центральном, но не нефрогенном несахарном диабете, когда она возрастает менее чем на 10%. Прирост осмоляльности в интервале от 10 до 50% не позволяет дифференцировать эти формы несахарного диабета. В таких случаях может помочь определение уровня АДГ в плазме. В условиях высокой осмоляльности плазмы и низкой осмоляльности мочи нефрогенный несахарный диабет характеризуется повышением уровня АДГ, тогда как при центральном несахарном диабете уровень этого гормона остается ниже нормы. Трудности возникают при диагностике частичного центрального несахарного диабета. У таких больных моча в условиях резкого обезвоживания часто достигает максимальной концентрированности, отражая снижение СКФ и стимуляцию секреции вазопрессина. Однако при коррекции осмоляльности плазмы и восстановлении внутрисосудистого объема концентрированность мочи отстает от осмоляльности плазмы.

Сопутствующая глюкокортикоидная недостаточность может затемнять проявления центрального несахарного диабета. Возникновение полиурии после начала заместительной глюкокортикоидной терапии указывает на возможность этого заболевания.

Транзиторный несахарный диабет с полиурией нередко развивается после хирургического вмешательства на гипофизе или травмы головы. Через 2–14 суток в клинической картине начинают преобладать антидиурез и гипонатриемия, которые в свою очередь сменяются постоянной полиурией. Первую фазу объясняют временным угнетением функции АДГ-продуцирующих нейронов гипоталамуса, вторую — истечением АДГ из поврежденных или погибших нейронов, а третью — постоянным дефицитом этих нейронов. Все три фазы наблюдаются

не у всех больных. Это необходимо учитывать при оценке необходимости хронической терапии такого несахарного диабета.

Беременность сопровождается перенастройкой механизмов регуляции секреции АДГ и жажды, приводящей к «физиологическому» снижению осмоляльности плазмы (уменьшение примерно на 10 мосм/кг). Кроме того, у беременных с частичным и компенсированным центральным несахарным диабетом развитию полиурии может способствовать повышение активности плацентарной вазопрессиназы. Для лечения этого состояния используют десмопрессин — аналог АДГ, который не разрушается вазопрессиназой.

Практически любые воздействия, увеличивающие поступление жидкости в почечные канальцы (например, первичная полидипсия или центральный несахарный диабет), могут приводить к функциональному нефрогенному несахарному диабету. В основе этого состояния лежит снижение тоничности мозгового вещества почек, определяющей осмотический градиент, по которому вода перемещается из просвета канальцев в интерстициальную жидкость мозгового вещества. Дефицит вазопрессина уменьшает и количество водных каналов (аквапорина-2) в стенках почечных канальцев. Введение 1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессина (ДДАВП) в течение 1–2 дней часто восстанавливает тоничность мозгового вещества почек и облегчает диагностику. При первичной полидипсии выделяется разведенная моча, но осмоляльность плазмы и уровень Na^+ в сыворотке обычно снижены или находятся на нижней границе нормы; концентрация АДГ также снижена. Из-за повышения скорости тока мочи в канальцах снижается и реакция на десмопрессин (концентрированность мочи возрастает менее чем на 10%, т.е. значительно меньше, чем при центральном несахарном диабете). Поэтому иногда бывает трудно отличить первичную полидипсию от частичного нефрогенного несахарного диабета. Диагностике помогает определение уровня АДГ в плазме (который при нефрогенном несахарном диабете повышен, а при нервной полидипсии снижен).

Лечение

Острый несахарный диабет характеризуется полиурией. Присутствие или отсутствие гиперосмоляльности плазмы зависит от сохранности механизма жажды. При клинических признаках тяжелого обезвоживания необходимо восполнить внутрисосудистый объем. Для этого внутривенно вводят гипотонические растворы (например, 5% раствор глюкозы в воде), что не только увеличивает внутрисосудистый объем, но одновременно снижает осмоляльность плазмы. Скорость, с которой следует снижать осмоляльность, определяется тяжестью и быстротой развития клинических симптомов. В хронических случаях (при сохранении гиперосмоляльности более 24 часов) в ЦНС накапливаются так называемые «идиогенные осмоли» (например, таурин и миоинозитол), что противодействует выходу воды клеток по осмотическому градиенту. Если скорость введения гипотонических растворов превышает скорость, с которой нейроны ЦНС освобождаются от этих «идиогенных осмолей», то может развиться отек мозга. Поэтому после увеличения внутрисосудистого объема нормальным раствором коррекцию осмоляльности проводят со скоростью 0,5–1 мосм/час (не больше чем 15 мосм/сутки). Это обеспечивает достаточное снижение осмоляльности плазмы и не увеличивает риск отека мозга. При резко повышенной осмоляльности первоначальная скорость инфузии гипотонического раствора может быть выше, но после того, как осмоляльность плазмы снизится примерно до 330 мосм/кг, скорость инфузии следует уменьшить. Восполнение общего дефицита воды в организме необходимо растянуть примерно на 48 часов. Способ расчета общего дефицита воды описан в разделе, посвященном диабетическому кетоацидозу. Для определения скорости инфузии гипотонического раствора можно воспользоваться формулой, приведенной выше для расчета изменений уровня натрия в сыворотке. При появлении признаков отека мозга (см. выше, раздел «Гипонатриемия») введение гипотонического раствора прекращают и начинают вводить маннитол.

Если установлен диагноз центрального несахарного диабета, то больному парентерально вводят десмопрессин. Начинают с внутривенного или внутримышечного введения по 1–2 мкг каждые 24 часа. Препарат вводят вечером, чтобы устранить никтурию и удержать суточный диурез на уровне менее 2 л. Если при такой схеме полиурия сохраняется, то дозу десмопрессина увеличивают или вводят ее за 2 раза (каждые 12 часов). К концу действия введенной дозы полиурия должна возрастать, что служит определенной гарантией против развития ятрогенной гипонатриемии. Интервал между инъекциями десмопрессина можно увеличить до 48–72 часов. После стабилизации состояния больного назначают

препарат, более удобный для использования вне клиники. Десмопрессин выпускается в жидкой форме для инсуффляции через носовую канюлю или в виде аэрозоля для орошения носа (в фиксированной дозе 10 мкг). Преимуществом первого препарата является большая возможность модификации дозы, но некоторым больным удобнее пользоваться аэрозолем. При парентеральном введении эффект десмопрессина примерно в 10 раз превосходит действие препаратов, вводимых через нос, но в последнем случае для каждого больного следует подбирать нужную дозу. Десмопрессин выпускается и в форме перорального препарата. Эффективные его дозы колеблются в широких пределах (50–1200 мкг/сутки), и их также нужно подбирать для каждого больного отдельно.

Нефрогенный несахарный диабет лечить труднее, поскольку при этом имеет место резистентность к гормону, а не его дефицит. По возможности, следует направлять усилия на устранение причины резистентности к АДГ. Для этого необходимо нормализовать электролитный обмен (т.е. устранить гипокалиемию или гиперкальциемию) или отменить лекарственные вещества (демеклоциклин, литий), которые могут препятствовать реализации эффектов АДГ. Полиурию часто уменьшают также тиазидные диуретики в сочетании с ограничением соли. Это происходит вследствие сокращения внутрисосудистого объема с усилением реабсорбции жидкости и растворенных веществ в проксимальных отделах нефрона; в результате снижается количество жидкости, поступающей в дистальные канальцы, где образуется и выводится свободная вода. Действию АДГ в собирательных трубочках препятствуют простагландины. Поэтому ингибиторы циклооксигеназы (например, индометацин по 100 мг/сутки в дробных дозах) могут повышать чувствительность к эндогенному АДГ и уменьшать диурез. При легком нарушении чувствительности к АДГ задержке воды в организме способствуют более высокие дозы синтетического десмопрессина (ДДАВП). Для устранения токсичности лития применяют амилорид, который препятствует поглощению лития клетками собирательных трубочек. Однако после отмены амилорида литиевый несахарный диабет может возобновиться.

Особого внимания заслуживают случаи центрального несахарного диабета с нарушением механизма жажды. Чрезмерное потребление жидкости, обусловленное изменением функции осморецепторов или поведенческими сдвигами, после начала лечения десмопрессином может приводить к тяжелой гипонатриемии. Больные должны знать об этом и, при необходимости, ограничивать потребление жидкости.

Одной из наиболее трудных задач, с которой сталкиваются эндокринологии, является, вероятно, лечение несахарного диабета у больного с адипсией. Такие больные полностью лишены способности самостоятельно регулировать водный обмен. Эту функцию приходится брать на себя медицинскому персоналу. Парентерально вводят десмопрессин в фиксированной дозе, обеспечивающей снижение диуреза до 1,5–2 л/сутки, а потребление жидкости устанавливают на уровне 2–2,5 л/сутки, чтобы покрыть неощутимые потери воды (около 500–1000 мл/сутки). Норму потребляемой жидкости приходится устанавливать эмпирически. После нормализации осмоляльности плазмы и концентрации натрия в ней потребление жидкости приводят в соответствие с диурезом. При любом изменении объема мочи за 8-часовый период соответственно меняют потребление жидкости за следующие 8 часов. Больного необходимо ежедневно взвешивать. Изменение массы тела обычно отражает изменение содержания воды в организме и должно корригироваться изменением потребления жидкости. Осмоляльность плазмы и концентрацию натрия в ней определяют 1–2 раза в неделю, изменяя потребление жидкости в соответствии с изменением осмоляльности. Такой строгий мониторинг позволяет надежно контролировать объем мочи и осмоляльность плазмы в течение длительного времени.

Осложнения

Полиурия может приводить к расширению канальцевой системы почек, гидронефрозу и почечной недостаточности. Это в основном и определяет необходимость лечения полиурии, даже у больных с сохраненным механизмом жажды (которые способны регулировать осмоляльность плазмы путем изменения потребления жидкости).

Чрезмерно быстрая коррекция гиперосмоляльности грозит отеком мозга. Осторожное отношение к скорости восполнения дефицита воды может свести относительный риск этого осложнения к минимуму (см. выше).

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

ЛИТЕРАТУРА

Микседематозная кома

Ringel MD: Management of hypothyroidism and hyperthyroidism in the intensive care unit. Crit Care Clin 2001;17:59. [PMID: 11219235]

Sarlis NJ, Gourgiotis L: Thyroid emergencies. Rev Endocr Metab Disord 2003;4:129. [PMID: 12766540]

Wall CR: Myxedema coma: diagnosis and treatment. Am Fam Physician 2000;62:2485. [PMID: 11130234]

Yamamoto T, Fukuyama J, Fujiyoshi A: Factors associated with mortality of myxedema coma: report of eight cases and literature survey. Thyroid 1999;9:1167. [PMID: 10646654]

Тиреотоксический криз

Jiang YZ et al: Thyroid storm presenting as multiple organ dysfunction syndrome. Chest 2000;118:877. [PMID: 10988222]

Yeoung SC, Go R, Balasubramanyam A: Rectal administration of iodide and propylthiouracil in the treatment of thyroid storm. Thyroid 1995;5:403. [PMID: 8563481]

Тиреотоксический периодический паралич

Lin SH, Lin YF: Propanolol rapidly reverses paralysis, hypokalemia and hypophosphatemia in thyrotoxic periodic paralysis. Am J Kidney Dis 2001;37:620. [PMID: 11228188]

Lu K-C et al: Effects of potassium supplementation on the recovery of thyrotoxic periodic paralysis. Am J Emerg Med 2004;22:544. [PMID: 15666258]

Manoukian MA, Foote JA, Crapo LM: Clinical and metabolic features of thyrotoxic periodic paralysis in 24 episodes. Arch Intern Med 1999;159:601. [PMID: 10090117]

Tassone H, Mouslin A, Henderson SO: The pitfalls of potassium replacement in thyrotoxic periodic paralysis: a case report and review of the literature. J Emerg Med 2004;26:157. [PMID: 1490336]

Амиодароновый гипертиреоз

Bartelena L et al: Diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis in Europe: results of an international survey among members of the European Thyroid Association. Clin Endocrinol 2004;61:494. [PMID: 15473883]

Burman KD, Wartofsky L: Iodine effects on the thyroid gland: biochemical and clinical aspects. Rev Endocr Metab Disord 2000;1:19. [PMID: 11704988]

Eaton SE et al: Clinical experience of amiodarone-induced thyrotoxicosis over a 3 year period: role of colour-flow Doppler sonography. Clin Endocrinol (Oxf) 2002;56:33. [PMID: 11849244]

Martino E et al: The effects of amiodarone on the thyroid. Endocr Rev 2001;22:240. [PMID: 11294826]

Острая надпочечниковая недостаточность

Annane D et al: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. J Am Med Assoc 2002;288:862. [PMID: 12186604]

Cooper MS, Stewart PM: Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. N Engl J Med 2003;348:727. [PMID 12594318]

Dorin RI, Qualls CR, Crapo LM: Diagnosis of adrenal insufficiency. Ann Intern Med 2003;139:194. [PMID: 12899587]

Oelkers W, Diederich S, Bahr V: Therapeutic strategies in adrenal insufficiency. Ann Endocrinol (Paris) 2001;62:212. [PMID: 11353897]

Кровоизлияние в гипофиз

Biousse V, Newman NJ, Oyesiku NM: Precipitating factors in pituitary apoplexy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;71:542. [PMID: 11561045]

Lee CC, Cho AS, Carter WA: Emergency department presentation of pituitary apoplexy. Am J Emerg Med 2000;18:328. [PMID: 10830692]

Randeva HS et al: Classical pituitary apoplexy: clinical features, management, and outcome. Clin Endocrinol (Oxf) 1999;51:181. [PMID: 10468988]

Verrees M, Arafah BM, Selman WR: Pituitary tumor apoplexy: characteristics, treatment and outcome. Neurosurg Focus 2004;16:E6. [PMID: 15191335]

Диабетический кетоацидоз

American Diabetes Association: Hyperglycemic crises in diabetes. Diabetes Care 2004;27:594.

Bell DS, Alele J: Diabetic ketoacidosis. Why early detection and aggressive treatment are crucial. Postgrad Med 1997;101:193. [PMID: 9126212]

Delaney MF et al: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic coma. Endocrinol Metab Clin North Am 2000;29:683. [PMID: 11149157]

Fleckman AM: Diabetic ketoacidosis. Endocrinol Metab Clin North Am 1993;22:181. [PMID: 8325282]

Kitabchi AE et al: Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. Diabetes Care 2001;24:131. [PMID: 11194218]

White NH: Diabetic ketoacidosis in children. Endocrinol Metab Clin North Am 2000;29:,657. [PMID: 11149156]

Гиперосмолярная кома без кетоза

English P, Williams G: Hyperglycemic crises and lactic acidosis in diabetes mellitus. Postgrad Med 2004;80:253. [PMID: 15138313]

Lorber D: Nonketotic hypertonicity in diabetes mellitus. Med Clin North Am 1995;79:39. [PMID: 7808094]

Гиперкальциемический криз

Berenson JR: Treatment of hypercalcemia of malignancy with bisphosphonates. Sem Oncol 2002; 30(2 Suppl 5):12. [PMID: 12584690]

Гипонатриемия

Adrogue HJ, Madias NE: Hyponatremia. N Engl J Med 2000;342:1581. [PMID: 10824078]

Kumar S, Berl T: Sodium. Lancet 1998;352:220. [PMID: 98832227]

Ghali J et al: Efficacy and safety of oral conivaptan: a V1A/V2 vasopressin receptor antagonist, assessed in a randomized, placebo-controlled trial in patients with euvolemic or hypervolemic hyponatremia. J Clin Endo Metab 2006;91:2145. [PMID: 16522696]

Greenberg A and Verbalis JG: Vasopressin receptor antagonists. Kid Int 2006;69:2124. [PMID: 16672911]

Sahun M et al: Water metabolism disturbances at different stages of primary thyroid failure. J Endocrinol 2001;168:435. [PMID: 11241175]

Singh S et al: Cerebral salt wasting: truths, fallacies, theories and challenges. Crit Care Med 2002;30:2575. [PMID: 12441772]

Verbalis JG: Disorders of body water homeostasis. Best Prac Res Clin Endocr Metab 2003;17:471. [PMID: 14687585]

Несахарный диабет

Adrogue HJ, Madias NE: Hypernatremia. N Engl J Med 2000;342:1493. [PMID: 10816188]

Morello J-P, Bichet DG: Nephrogenic diabetes insipidus. Annu Rev Physiol 2001;63:607. [PMID: 11181969]

Singer I, Oster JR, Fishman LM: The management of diabetes insipidus in adults. Arch Intern Med 1997;157:1293. [PMID: 92011003]

Эндокринные нарушения при синдроме приобретенного иммунодефицита 26

Грейс Ли (Grace Lee), Карл Гренфилд (Carl Grunfeld)

Сокращения

АДГ	антидиуретический гормон
АКТГ	адренокортикотропный гормон
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ГнРГ	гонадотропин-рилизинг гормон
ГР	гормон роста
ДГЭА	дегидроэпиандростерон
ИЛ	интерлейкин
ИП	ингибиторы ВИЧ-протеазы
ИФР	инсулиноподобный фактор роста
КАРВТ	комбинированная антиретровирусная терапия
КРГ	кортикотропин-рилизинг гормон
ЛГ	лютеинизирующий гормон
ЛПВП	липопротеины высокой плотности
ЛПНП	липопротеины низкой плотности
ЛПОНП	липопротеины очень низкой плотности
МПК	минеральная плотность костей
МРТ	магнитно-резонансная томография
НИОТ	нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ННИОТ	ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ПТГ	паратиреоидный гормон
РГГР	рилизинг-гормон гормона роста
РХР	ретиноидный Х-рецептор
СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита
T_3	трийодтиронин
T_4	тироксин
ТИМ	толщина интимы-медии
ТРГ	тиреотропин-рилизинг гормон
ТСГ	тироксинсвязывающий глобулин
ФНО	фактор некроза опухолей
ФСГ	фолликулостимулирующий гормон
ЦМВ	цитомегаловирус
ЭЗП	энергозатраты в покое
DXA	двухфотонная рентгеновская абсорбциометрия
PPARγ	рецептор γ, активируемый пролифератором пероксисом
RANK	рецептор-активатор ядерного фактора каппа В
SREBP1	белок-1, связывающий энхансерный элемент стерол-регулируемых генов

У лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), нередко наблюдаются симптомы и признаки нарушения эндокринных функций. Некоторые из них характерны для любых тяжелых заболеваний, тогда как другие — преимущественно для ВИЧ-инфекции или сопутствуют ее лечению. Эндокринные и метаболические сдвиги при ВИЧ-инфекции могут возникать еще до клинических проявлений иммунодефицита. Нарушения в иммунной системе сопровождаются оппортунистическими инфекциями и развитием опухолей, что само по себе, как и соответствующая терапия, может сказываться на состоянии эндокринной системы. В данной главе рассматриваются эндокринные сдвиги, обнаруживаемые при ВИЧ-инфекции и синдроме приобретенного иммунодефицита (СПИД). Основное внимание уделяется оценке и интерпретации клинических и лабораторных данных.

ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА

В эпоху комбинированной антиретровирусной терапии (КАРВТ) клинически значимые нарушения функций щитовидной железы у ВИЧ-инфицированных больных, находящихся в стабильном состоянии, встречаются относительно редко. В одном из исследований среди 372 больных были выявлены только субклинические формы гипо- и гипертиреоза (соответственно в 3,5% и 0,3% случаев).

Показатели функции щитовидной железы

У ВИЧ-инфицированных больных могут наблюдаться изменения лабораторных показателей функции щитовидной железы. Некоторые из этих изменений типичны для классического синдрома эутиреоидной патологии, другие характерны именно для ВИЧ-инфекции. Как и при синдроме эутиреоидной патологии, при СПИДе наблюдается снижение уровней тиреоидных гормонов — трийодтиронина (T_3) и тироксина (T_4). При этом снижение уровня T_3 соответствовало тяжести состояния больных, что характерно для синдрома эутиреоидной патологии. В снижении уровней T_3 и T_4 может играть роль и недостаточное питание больных, так как между уровнями тиреоидных гормонов и альбумина в сыворотке существует тесная корреляция. При синдроме эутиреоидной патологии снижение уровня T_3 обусловлено нарушением периферической конверсии T_3 в T_4 под действием 5'-дейодиназы. У ВИЧ-инфицированных больных снижение уровней T_3 и T_4 может быть связано также с изменением концентрации связывающих белков в сыворотке и/или снижением секреции ТТГ. В отличие от синдрома эутиреоидной патологии, при тяжелом течении ВИЧ-инфекции уровень реверсивного T_3 обычно не возрастает.

Особенностью ВИЧ-инфекции является повышенное содержание тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ) в сыворотке, пропорциональное степени иммунодепрессии. Между уровнем ТСГ и количеством $CD4^+$-лимфоцитов наблюдается обратная корреляция, и раньше о тяжести ВИЧ-инфекции судили именно по уровню ТСГ. Повышение его уровня, по-видимому, не является следствием общих изменений в синтезе белка, его сиалировании или клиренсе, а также изменения концентрации эстрогенов. Причина и клиническое значение такого повышения остаются неясными, но оно должно сказываться на уровне T_4 и T_3.

У ВИЧ-инфицированных больных, находящихся в стабильном состоянии, концентрации ТТГ и свT_4 в сыворотке сохраняются в пределах нормальных колебаний, но при сравнении со здоровыми людьми содержание ТТГ оказывается существенно повышенным, а свT_4 — сниженным. Кроме того, у таких больных обнаруживается большая амплитуда (но не частота) секреторных выбросов ТТГ в течение суток, а также более высокий подъем уровня этого гормона в ответ на стимуляцию тиреоторопин-рилизинг гормоном (ТРГ). Все это свидетельствует о легком, компенсированном гипотиреозе, механизмы развития которого неизвестны.

В табл. 26.1 указаны типичные изменения показателей функции щитовидной железы у ВИЧ-инфицированных больных.

Таблица 26.1. Показатели тиреоидной функции у ВИЧ-инфицированных больных

Показатель	Исходный уровень	После стимуляции ТРГ
T_3	↓	
T_4	Нормальный	
рT_3	Нормальный или ↓	
ТСГ	↑	
ТТГ	Нормальный	↑ Амплитуда импульсов

Оппортунистические инфекции и опухоли

Оппортунистические инфекции и опухоли, развивающиеся у ВИЧ-инфицированных больных, обычно не приводят к нарушению функции щитовидной железы. При аутопсии 100 больных СПИДом (до эры КАРВТ) из щитовидной железы в 23% случаев высевались *Mycobacterium tuberculosis*, в 17% — цитомегаловирусы (ЦМВ), в 5% — *Cryptococcus*, в 5% — *Mycobacterium avium*, в 4% — *Pneumocystis carinii* и в 7% — другие бактерии или грибы.

Некоторые из этих возбудителей могут вызывать гипо- или гипертиреоз. Так, из 11 случаев тиреоидита, вызванного *P. carinii*, у 7 больных имел место гипотиреоз, у 3 — гипертиреоз, а у 1 функция щитовидной железы оставалась нормальной. Антитиреоидные антитела в сыворотке отсутствовали. Пораженные доли щитовидной железы почти не накапливали изотоп. У 2 больных с гипертиреозом после лечения этой инфекции функция щитовидной железы нормализовалась. В 1 случае была обнаружена инфильтрация железы саркомой Капоши, сопровождавшаяся гипотиреозом. В 2 случаях увеличение размеров щитовидной железы было обусловлено ее инфильтрацией клетками лимфомы.

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

Влияние медикаментозного лечения

Ряд препаратов, применяющихся для лечения ВИЧ-инфекции, могут изменять клиренс тиреоидных гормонов за счет индукции печеночных микросомных ферментов цитохрома Р450. К ним относятся рифампицин, фенитоин и кетоконазол. У больных с исходно нормальной тиреоидной функцией клинически значимых ее нарушений при таком лечении не наблюдалось, хотя отмечалось некоторое снижение уровня T_4 в сыворотке. Однако при исходном гипотиреозе у таких больных присоединение ВИЧ-инфекции должно сопровождаться повышением потребности в тироксине, а при исходно сниженных резервах щитовидной железы субклинический гипотиреоз может становиться явным. При лечении саркомы Капоши и гепатита С (часто сопутствующих ВИЧ-инфекции) интерфероном-α наблюдались аутоиммунные заболевания щитовидной железы, сопровождающиеся как гипер-, так и гипотиреозом. Лечебные препараты, используемые при ВИЧ-инфекции, которые могут влиять на эндокринную систему, перечислены в табл. 26.2.

При использовании КАРВТ также были описаны случаи развития аутоиммунных заболеваний, в том числе болезни Грейвса, тиреоидита Хашимото и гнездной алопеции. В одном из исследований болезнь Грейвса развилась у 5 больных через 14–22 месяца после начала КАРВТ. До начала такого лечения у всех больные антитиреоидные антитела отсутствовали, но КАРВТ обусловливала их появление. При обследовании 1523 больных СПИДом аутоиммунные заболевания щитовидной железы (в основном болезнь Грейвса) были обнаружены у 17 больных (в основном у женщин африканского происхождения с запущенными стадиями заболевания). Аутоиммунные заболевания развивались у них в интервале от 8 до 32 месяцев после начала КАРВТ. Возможные причины включают регенерацию тимуса или пролиферацию периферических Т-лимфоцитов, что приводит к срыву иммунологической толерантности.

НАДПОЧЕЧНИКИ

Оппортунистические инфекции часто поражают надпочечники, но надпочечниковая недостаточность развивается редко. В случаях сниженной реакции надпочечников на стимуляцию неясно, нужно ли проводить заместительную стероидную терапию или увеличивать дозы глюкокортикоидов

Таблица 26.2. Медикаментозные средства лечения ВИЧ-инфекции, способные влиять на эндокринную систему

Щитовидная железа
Рифампицин
Фенитоин
Кетоконазол
Интерферон-α
Надпочечники, электролитный обмен
Кетоконазол
Мегестрола ацетат
Рифампицин
Триметоприм
Пентамидин
Сульфониламиды
Амфотерицин В
Фоскарнет
Гонады
Кетоконазол
Мегестрола ацетат
Кости, обмен кальция
Фоскарнет
Пентамидин
Кетоконазол
Рифампицин
Триметоприм/сульфометоксазол
Поджелудочная железа, обмен глюкозы
Пентамидин
Триметоприм/сульфометоксазол
Диданозин
Зальцитабин
Мегестрола ацетат
Гормон роста
Ингибиторы ВИЧ-протеазы
Липидный обмен
Ингибиторы ВИЧ-протеазы
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

(или минералокортикоидов) в стрессорных ситуациях, особенно при исходно нормальном или повышенном уровне этих гормонов. Лечение оппортунистических инфекций или самого СПИДа приводит у многих больных к нормализации функции надпочечников.

Оппортунистические инфекции и опухоли

Из надпочечников больных, умерших от СПИДа, часто высеваются различные микроорганизмы, хотя, как уже отмечалось, явная надпочечниковая недостаточность у таких больных обнаруживается редко.

Цитомегаловирус вызывал некроз надпочечников, но количество пораженной ткани не достигало 90%, необходимых для проявления надпочечниковой недостаточности. Однако, по предварительным данным, у больных СПИДом с ЦМВ-ретинитом частота надпочечниковой недостаточности превышала таковую у больных без ЦМВ-ретинита. Реже из надпочечников больных высевались *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *P. carinii* и *Toxoplasma gonadii*. Кроме того, надпочечники могут поражаться саркомой Капоши и лимфомой, но это, опять-таки, редко приводит к надпочечниковой недостаточности.

Глюкокортикоиды

Некоторые клиницисты расценивают слабость и потерю массы тела при СПИДе как признак надпочечниковой недостаточности. Нередко наблюдаются и субклинические нарушения глюкокортикоидной функции. Уровень кортизола у ВИЧ-инфицированных больных обычно нормален, но может быть и повышенным. Концентрация АКТГ у больных с высоким уровнем кортизола также нормальна или повышена. Возможно, повышение уровня кортизола обусловлено действием цитокинов; интерлейкин (ИЛ)-1 и фактор некроза опухолей (ФНО) могут прямо стимулировать секрецию кортизола, а ИЛ-1 и ИЛ-6 — секрецию КРГ и АКТГ. Повышение уровня кортизола может быть также реакцией на саму ВИЧ-инфекцию. Степень возрастания отношения кортизол/дегидроэпиандростерон (ДГЭА) коррелирует с тяжестью состояния (истощением) больных.

Реакция кортизола на высокую дозу АКТГ (250 мкг) почти всегда нормальна. Однако у многих больных при пробе с меньшей дозой АКТГ обнаруживается снижение надпочечниковых резервов. Стимуляционная проба с тетракозактидом (10 мкг) выявляла глюкокортикоидную недостаточность у 21% амбулаторных ВИЧ-инфицированных больных и почти у 50% больных с далеко зашедшими стадиями СПИДа. С помощью пробы с КРГ снижение резервов АКТГ или кортизола находили примерно у 50% больных, у которых количество $CD4^+$-лимфоцитов было меньше 500/мкл. Таким образом, у ВИЧ-инфицированных больных, как и при других инфекциях и тяжелых заболеваниях, резервы гипофиза или надпочечников могут быть снижены.

При ВИЧ-инфекции возможны некоторые нарушения биосинтеза кортикостероидов: до и после стимуляции АКТГ находили снижение синтеза стероидов по 17-дезокси-пути (образование кортикостерона, дезоксикортикостерона и 18-гидроксидезоксикортикостерона) при нормальной или повышенной продукции 17-гидроксистероидов (кортизола). Неясно, является ли это ранним признаком развивающейся надпочечниковой недостаточности или отражает адаптацию к стрессу в условиях инфекции. Легкие сдвиги в биосинтезе кортикостероидов не приводили к изменению уровня свободного кортизола в суточной моче.

У ВИЧ-инфицированных больных наблюдалась резистентность к глюкокортикоидам. Этот синдром характеризуется слабостью, истощением, исхуданием и гиперпигментацией на фоне повышенного уровня кортизола и несколько повышенного содержания АКТГ в плазме. У таких больных обнаружено снижение сродства глюкокортикоидных рецепторов в лимфоцитах к лигандам, связанное с хроническим воздействием интерферона-α. Частичная резистентность к глюкокортикоидам может объяснять повышение уровня кортизола, обнаруживаемое у некоторых ВИЧ-инфицированных больных, но частота и клиническое значение данного синдрома остаются неизвестными.

Надпочечниковые андрогены

При ВИЧ-инфекции снижен базальный уровень надпочечниковых андрогенов, и нарушена их реакция на стимуляцию АКТГ. Снижение экскреции надпочечниковых андрогенов с мочой наблюдалось на всех стадиях ВИЧ-инфекции, как и у других больных в реанимационных отделениях, свободных от этой инфекции. Тем не менее у женщин, инфицированных ВИЧ, уровень надпочечниковых андрогенов снижен в большей степени, чем у женщин без СПИДа. Таким образом, эти изменения могут быть неспецифичными для ВИЧ-инфекции, отражая физиологическую реакцию на любое тяжелое заболевание. По данным двух исследований, снижение уровня ДГЭА позволяет судить о прогрессии СПИДа независимо от количества $CD4^+$-клеток. ДГЭА in vitro ингибирует репликацию ВИЧ; поэтому не исключено, что снижение уровня этого стероида влияет на течение ВИЧ-инфекции. Однако эффективность заместительной терапии ДГЭА при этой инфекции не установлена.

Минералокортикоиды

Нарушения электролитного обмена у ВИЧ-инфицированных больных наблюдаются редко.

Базальные и стимулированные АКТГ уровни альдостерона обычно нормальны. Вместе с тем в проспективных исследованиях почти у 50% больных обнаружено снижение реакции альдостерона на АКТГ по мере прогрессирования СПИДа, хотя базальный уровень альдостерона и активность ренина плазмы оставались нормальными, и клинические признаки гипоальдостеронизма отсутствовали.

Типичные изменения в уровне надпочечниковых гормонов показаны в табл. 26.3.

Таблица 26.3. Часто встречающиеся изменения уровня надпочечниковых гормонов при ВИЧ-инфекции

Гормоны	Исходный уровень	После стимуляции АКТГ
Глюкокортикоиды	Кортизол: норма или ↑	Нормальная реакция кортизола
Минералокортикоиды	Норма	Норма
Андрогены	↓	↓

Влияние медикаментозного лечения

Некоторые медикаментозные средства, применяемые в лечении СПИДа, могут нарушать метаболизм глюкокортикоидов. Кетоконазол ингибирует ферменты цитохрома P450 ($P450_{SCC}$ и $P450_C11$) и синтез кортизола, приводя к развитию надпочечниковой недостаточности у больных со сниженными резервами этих желез. Мегестрол обладает собственной кортизолоподобной активностью и, действуя на центры регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, снижает содержание АКТГ и кортизола. У больных, получающих мегестрол, реакция кортизола и АКТГ на метирапон ослаблена. У таких больных могут иметь место типичные проявления синдрома Кушинга, а при отмене мегестрола — признаки надпочечниковой недостаточности. Некоторые ингибиторы ВИЧ-протеазы (ИП) блокируют распад стероидных гормонов под действием CYP3A4, поэтому могут приводить к развитию синдрома Кушинга, даже у больных, не получающих стероидной терапии.

Средства, используемые для лечения сопутствующих СПИДу заболеваний, иногда вызывают нарушения электролитного обмена, имитирующие сдвиги в секреции минералокортикоидов. Триметоприм нарушает функцию натриевых каналов в дистальных отделах нефрона и снижает экскрецию калия, что может сопровождаться гиперкалиемией. Гиперкалиемия наблюдалась и при применении пентамидина (вероятно, вследствие нефротоксического действия этого препарата). Сульфониламиды могут вызывать интерстициальный нефрит и гипорениновый гипоальдостеронизм, а амфотерицин В — потерю калия и магния с мочой. ИП, по-видимому, не влияют на уровень кортизола в плазме, но данные о содержании свободного кортизола в моче или экскреции 17-гидроксикортикостероидов противоречивы.

Средства, применяемые для лечения ВИЧ-инфицированных больных и способные влиять на эндокринную систему, перечислены в табл. 26.2.

Резюме

В целом лишь немногие данные свидетельствуют о клинически значимом нарушении экскреции надпочечниковых стероидов при СПИДе. Легкие сдвиги в синтезе глюкокортикоидов и андрогенов могут отражать адаптивную реакцию на стресс и наблюдаются также при других заболеваниях. У ВИЧ-инфицированных больных с симптомами недостаточности надпочечниковых гормонов следует проводить те же стимуляционные пробы, что и в отсутствие ВИЧ-инфекции. В случаях снижения базальных уровней глюко- или минералокортикоидов и нарушения их реакции на стимуляцию назначают заместительную терапию физиологическими дозами этих гормонов. При тяжелых сопутствующих заболеваниях дозы глюкокортикоидов необходимо увеличивать (обычно до 150–300 мг гидрокортизона или эквивалентных препаратов в сутки).

Лечение ВИЧ-инфицированных больных с повышенным базальным уровнем кортизола и слабой его реакцией на стимуляцию АКТГ представляет трудную проблему. Аналогичные сдвиги наблюдаются и у серонегативных лиц с другими тяжелыми заболеваниями, причем лечение этих заболеваний восстанавливает состояние надпочечников. Хроническая глюкокортикоидная терапия ВИЧ-инфицированных больных, у которых и без того нарушена иммунная система, может иметь тяжелые последствия. Большинство из них, даже при ослабленной реакции кортизола на стимуляцию, не нуждаются в длительной заместительной терапии глюкокортикоидами во время острых заболеваний. Обычно в эти периоды достаточно проводить короткие курсы стероидной терапии.

КОСТИ И МИНЕРАЛЬНЫЙ ОБМЕН

Остеопения и остеопороз

У ВИЧ-инфицированных больных на фоне КАРВТ наблюдаются признаки остеопении и (реже) остеопороза, но причина этих нарушений остается неясной. Показана эффективность бисфосфонатов (алендроната) в таких случаях.

До внедрения в терапию ИП снижение минеральной плотности кости (МПК) у ВИЧ-инфицированных больных наблюдалось редко. Немногие клинические исследования свидетельствуют о незначительном влиянии ВИЧ на МПК. При наблюдении за 45 больными мужчинами в течение 15 месяцев не было обнаружено изменений МПК поясничных позвонков и шейки бедра. Однако при гистоморфометрическом анализе биоптатов кости у больных СПИДом были найдены некоторые признаки торможения костеобразования, коррелирующие с тяжестью состояния больных.

После начала применения КАРВТ (с ИП) в литературе появились сообщения о случаях остеопороза. Так, у ВИЧ-инфицированных больных, получавших ИП, остеопороз и остеопения обнаруживались чаще, чем у больных, не получавших ИП. Однако последующее перспективное исследование показало, что лечение ИП не снижает МПК, определяемую с помощью двухфотонной рентгеновской абсорбциометрии (DXA). Тем не менее большинство данных указывает на большую частоту остеопении у ВИЧ-инфицированных больных мужчин и женщин, получающих КАРВТ. По данным популяционных исследований, распространенность остеопении в этих случаях колеблется от 33 до 50%, а остеопороза — от 13 до 23%. Однако роль антиретровирусной терапии в качестве причины деминерализации костной ткани остается спорной, поскольку многим авторам не удалось выявить связи между остеопенией и схемами лечения СПИДа. Причиной остеопении у ВИЧ-инфицированных больных может быть и перераспределение жира в организме (периферическая липоатрофия и центральное ожирение), хотя связь между этими сдвигами наблюдалась не во всех исследованиях.

Не исключено также, что деминерализация костной ткани обусловлена самой ВИЧ-инфекцией. Непонятно, почему нарушения процессов костеобразования и резорбции, обнаруженные при биопсии кости до применения КАРВТ, не получили подтверждения при исследовании МПК. Возможно, это связано с небольшой выборкой больных и короткими сроками наблюдения. За исключением редких описаний случаев спонтанных переломов, данные о частоте переломов у ВИЧ-инфицированных больных отсутствуют.

Патогенез деминерализации костей остается неясным. ВИЧ может косвенно влиять на МПК, активируя лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа В (RANK), что стимулирует пролиферацию остеокластов и их предшественников. Лиганд RANK экспрессируется на активированных Т-клетках. Цитокины ФНО-α и ИЛ-1, продукция которых при ВИЧ-инфекции повышена, также активируют лиганд RANK.

Ряд данных свидетельствует о влиянии ИП на костные клетки in vitro. Индинавир ингибирует дифференцировку костномозговых клеток в остеобласты. В одном из исследований было показано, что ритонавир блокирует сигнальный путь от лиганда RANK и дифференцировку остеокластов, тогда как, по другим данным, ритонавир и саквинавир, напротив, активируют этот путь. ИП in vitro снижали также активность 1α- и 25-гидроксилаз, участвующих в метаболизме витамина D. Предполагается также роль лактацидоза [развивающегося при использовании нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ)] в индукции деминерализации костной ткани.

В трех исследованиях показано, что еженедельное введение алендроната (с добавками кальция и витамина D или без них) ВИЧ-инфицированным больным с остеопенией или остеопорозом через 48–52 недели терапии повышает МПК поясничных позвонков на 4–22%. У мужчин с ВИЧ-кахексией и сохраненной функцией гонад трехмесячные внутримышечные инъекции тестостерона несколько повышали МПК поясничных позвонков (на 2,4 ± 1,3%). Однако высокие дозы тестостерона снижали уровень холестерина ЛПВП. Лечение больных с ВИЧ-кахексией рекомбинантным гормоном роста (ГР) в течение 24 недель не влияло на МПК. В кратковременном исследовании эффекта рилизинг-гормона гормона роста (РГГР) у ВИЧ-инфицированных мужчин с абдоминальным ожирением наблюдалось повышение уровня маркеров костного обмена. Влияние длительного лечения РГГР на МПК не исследовалось.

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

Остеонекроз

Недавние исследования свидетельствуют об увеличении частоты остеонекроза среди ВИЧ-инфицированных взрослых и детей. Клинические проявления и локализация очагов остеонекроза не отличаются от таковых среди ВИЧ-негативных больных. Чаще всего эти очаги локализуются в шейке бедра, но встречаются также в головке бедра, вертелах бедренной кости, ладьевидной и полулунной костях. В большинстве случаев имеют место двусторонние поражения костей. Остеонекроз чаще наблюдается у мужчин. За последние несколько лет возросло описание его случаев у ВИЧ-инфицированных больных. По данным трех недавних сообщений, ежегодная частота этого осложнения составляет 0,08–1,3%, что гораздо выше, чем в общей популяции (0,01–0,135%). Среди 339 ВИЧ-инфицированных больных распространенность бессимптомного остеонекроза (обнаруженного при МРТ) составляла 4,4%.

Причины учащения остеонекроза у ВИЧ-инфицированных больных остаются неясными. Одно из возможных объяснений заключается в большей настороженности врачей в отношении этой патологии. У некоторых ВИЧ-инфицированных больных с остеонекрозом обнаруживаются антифосфолипидные и антикардиолипиновые антитела, а также гиперлипопротеинемия, что позволило предполагать связь остеонекроза с использованием ИП. Однако обнаружить такую связь не удалось. К возможным причинам остеонекроза относятся применение кортикостероидов, злоупотребление алкоголем, гиперкоагуляция вследствие дефицита протеина S и характерный для ВИЧ-инфекции васкулит.

Обмен кальция

Заболевания, сопровождающие СПИД, и средства его лечения могут вызывать нарушения обмена кальция и его гормональной регуляции. При сопутствующих СПИДу лимфомах и инфекциях *M. avium-intracellulare, P. jiroveci, C. neoformans* и *Coccidioides immitis* наблюдалась гиперкальциемия с повышением уровня 1,25 $(OH)_2D$. Это может быть связано с усиленным внепочечным превращением 25 (OH)D в 1,25 $(OH)_2D$. При ЦМВ-инфекции активированные Т-клетки или провоспалительные цитокины могут вызывать гиперкальциемию за счет непосредственной активации остеокластов. В ряде исследований наблюдалась связь между легким повышением уровня кальция в сыворотке и лечением больных рекомбинантным ГР.

Сама ВИЧ-инфекция сопровождается легкой гипокальциемией. У таких больных обнаруживается низкий уровень 1,25 $(OH)_2D$ при нормальной концентрации 24 (OH)D и витамин D-связывающего белка, что указывает на нарушение 1α-гидроксилирования. Снижение уровня 1,25 $(OH)_2D$ наблюдается на поздних стадиях заболевания и ассоциируется с повышением уровня ФНО-α.

В развитии гипокальциемии при СПИДе может играть роль также гипопаратиреоз. Уровень паратиреоидного гормона (ПТГ) у ВИЧ-инфицированных больных снижен. Клетки околощитовидных желез могут поражаться ВИЧ, поскольку на них экспрессируются CD4-рецепторы, влияющие на секрецию ПТГ. Иногда околощитовидные железы поражаются также опухолями и сопутствующими СПИДу инфекциями.

Тяжелая гипокальциемия обычно связана с лечением оппортунистических инфекций. Гипокальциемия наблюдалась при лечении ЦМВ-ретинита фоскарнетом, который может комплексироваться с ионизированным кальцием, а также влиять на почечные канальцы, вызывая одновременно гипомагниемии и гипокальциемию. Аналогичные сдвиги отмечались и при применении пентамидина. Сочетание фоскарнета с пентамидином может быть причиной тяжелой (иногда смертельной) гипокальциемии. Гипокальциемия развивается также при использовании триметоприма/сульфаметоксазола, кетоконазола и аминогликозидов. Кетоконазол и рифампицин могут нарушать метаболизм витамина D, но без явных клинических проявлений авитаминоза. Кетоконазол снижает уровень 1,25 $(OH)_2D$ в сыворотке и концентрацию общего (но не ионизированного) кальция в сыворотке. Рифампицин также снижает уровень 1,25 $(OH)_2D$, но содержание кальция и ПТГ в сыворотке не меняется.

Средства, применяемые для лечения ВИЧ-инфицированных больных и способные влиять на эндокринную систему, перечислены в табл. 26.2.

ПОЛОВЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

Функция яичек

У больных СПИДом часто обнаруживается атрофия яичек. В них находят множество гистопатологических изменений, включая снижение сперматогенеза, утолщение базальной мамбраны

и интерстициальные инфильтраты. Атрофия яичек может быть связана с оппортунистическим инфекциями *M. avium-intracellulare, Toxaplasma* и ЦМВ, гипогонадизмом, самой ВИЧ-инфекцией и токсичностью химиотерапии. У ВИЧ-инфицированных мужчин обычно имеет место олиготератоспермия, а по мере прогрессирования заболевания выявляются и макроскопические изменения сперматозоидов.

В случае ВИЧ-инфекции у одного из супругов для снижения риска передачи вируса потомству применяют отмывание сперматозоидов. Эта трехэтапная процедура включает центрифугирование в градиенте плотности, отмывание и спонтанную миграцию сперматозоидов. Опубликовано несколько тысяч случаев использования такого метода с последующим внутриматочным или in vitro оплодотворением. Индукция беременности у ВИЧ-негативных женщин с помощью отмытых сперматозоидов относительно безопасна и эффективна. Однако все еще не доказано, что этот способ полностью исключает риск заражения потомства.

У больных мужчин, особенно на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, часто обнаруживается гипогонадизм. До начала применения КАРВТ его диагностировали примерно у 40% больных, но с внедрением КАРВТ частота гипогонадизма среди больных мужчин снизилась до 20%. На ранних стадиях ВИЧ-инфекции уровень тестостерона остается нормальным или слегка повышается. У таких больных находят повышенный уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ) и усиленную реакцию ЛГ на гонадотропин-рилизинг гормон (ГнРГ), что свидетельствует о дисфункции гипофиза. Для поздних стадий ВИЧ-инфекции более характерно снижение уровня тестостерона в сыворотке, сопровождающееся ослаблением либидо и эректильной дисфункцией. Поскольку гипогонадизм ассоциируется со снижением безжировой (мышечной) массы тела, полагают, что он вносит свой вклад в синдром истощения при СПИДе. У ВИЧ-инфицированных мужчин с гипогонадизмом уровни ЛГ и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) нормальны или даже несколько снижены, как это характерно для гипогонадотропного (вторичного) гипогонадизма. Однако реакции гонадотропинов на ГнРГ в большинстве случаев остаются нормальными. Первичный гипогонадизм с повышенными уровнями ЛГ и ФСГ выявляется гораздо реже.

Гипогонадизм у ВИЧ-инфицированных мужчин чаще всего обусловлен не одним, а несколькими факторами. На состоянии гипоталамо-гипофизарной системы могут сказываться хроническая болезнь и потеря массы тела. При ВИЧ-инфекции возрастают уровни цитокинов ИЛ-1 и ФНО, которые, как известно, подавляют функцию этой системы. Прямое поражение гипофиза или гипоталамуса токсоплазмозом или ЦМВ наблюдается редко. Лечение может и непосредственно влиять на функцию яичек. Кетоконазол ингибирует стероидогенез в половых железах, приводя к снижению уровня тестостерона, олигоспермии и гинекомастии. Мегестрола ацетат (сходный с прогестероном) снижает уровень тестостерона, действуя, вероятно, на центры регуляции секреции гонадотропинов по механизму обратной связи. Средства, применяемые для лечения ВИЧ-инфицированных больных и способные влиять на эндокринную систему, перечислены в табл. 26.2.

Заместительная терапия тестостероном при гипогонадизме у истощенных больных СПИДом улучшает их половую функцию, настроение и общий тонус, а иногда увеличивает также безжировую массу тела. Вероятность развития саркомы Капоши и ее течение при этом, по-видимому, не меняется, хотя соответствующие данные немногочисленны.

Функция яичников

Распространенность ВИЧ-инфекции среди женщин быстро увеличивается. Недавно было показано, что у ВИЧ-инфицированных женщин уровень РНК ВИЧ-1 на 30–50% ниже, чем у мужчин. В ходе овуляторного цикла уровни РНК ВИЧ-1 снижаются от ранней фолликулярной к лютеиновой фазе. Менопауза, по-видимому, не влияет на течение ВИЧ-инфекции, хотя в одном из исследований наблюдалась тенденция к снижению числа $CD4^+$-лимфоцитов за 3 года после наступления менопаузы.

Менструальный цикл влияет также на фармакокинетику медикаментозных средств, применяемых для лечения ВИЧ-инфекции. Между уровнями зидовудина и эстрогенов обнаружена обратная корреляция, свидетельствующая о влиянии менструального цикла на конъюгацию зидовудина с глюкуроновой кислотой. Этот вопрос требует дальнейших исследований.

Беременность, по-видимому, не сказывается на течении ВИЧ-инфекции. Однако в раннем послеродовом периоде может наблюдаться повышение уровня РНК ВИЧ-1. В некоторых (но не во всех) исследованиях при беременности

находили ускоренное поступление ВИЧ-1 в половые пути. Антиретровирусная терапия во время родов значительно снижает риск заражения ребенка.

Неясно, может ли сама по себе ВИЧ-инфекция служить причиной нарушения менструального цикла и/или аменореи. Данные о таких нарушениях основаны либо на словах самих больных, либо на исследованиях, включавших слишком малые контрольные группы ВИЧ-негативных женщин. Результаты современных исследований свидетельствуют лишь о незначительных изменениях менструального цикла под влиянием ВИЧ. В одном из них, включавшем 802 ВИЧ-инфицированных и 273 ВИЧ-негативных женщин (с одинаковыми антропометрическими характеристиками, индексом массы тела и пристрастием к наркотикам), было показано, что у ВИЧ-инфицированных женщин чаще встречаются очень короткие или очень длинные циклы. Различия между группами по частоте аменореи и средней продолжительности менструального цикла отсутствовали. В другом исследовании, включавшем 197 ВИЧ-инфицированных и 189 ВИЧ-негативных женщин, не было найдено никаких различий в частоте нарушений менструального цикла. Уровень гормонов у ВИЧ-инфицированных женщин, у которых с их слов менструальные нарушения отсутствовали, оказался нормальным. Фазы менструального цикла не влияют на частоту обнаружения ВИЧ в половых путях или крови. Данные о влиянии КАРВТ на менструальный цикл в литературе отсутствуют.

Неясно также, влияет ли ВИЧ-инфекция на срок наступления и симптомы менопаузы. Согласно имеющимся данным, средний возраст менопаузы у ВИЧ-инфицированных женщин составляет 47 лет, но при этом не исключена возможность смещения выборки. Данные о характере симптомов менопаузы у ВИЧ-инфицированных женщин противоречивы.

ВИЧ-инфекция снижает фертильность женщин. В США степень этого снижения оценить трудно, поскольку учесть все факторы, влияющие на рождаемость (социально-экономическое положение, потребление наркотиков, масса тела, системные заболевания и венерические болезни) практически невозможно. В Африке, где редко применяются средства против СПИДа, зависимость между нелеченой ВИЧ-инфекцией и снижением фертильности женщин установлена практически для всех возрастных групп. В южной Африке с увеличением распространенности ВИЧ-инфекции на каждый процент общая фертильность женщин снижается на 0,37%.

У ВИЧ-инфицированных женщин, как и у мужчин, уровни тестостерона и надпочечниковых андрогенов в сыворотке снижаются по мере прогрессирования заболевания и развития его осложнений. Низкий уровень андрогенов обнаруживается примерно у 50% больных СПИДом истощенных женщин. Это может сопровождаться снижением физической активности, мышечной силы и костной массы, а также ослаблением либидо и подавленным настроением. Подтвердить дефицит андрогенов у ВИЧ-инфицированных женщин лабораторными данными трудно. Повышение концентрации глобулина, связывающего половые гормоны, может маскировать снижение уровня общего тестостерона, а нормы свободного тестостерона у женщин недостаточно стандартизованы.

Следует отметить также, что антиретровирусные средства, особенно ИП, изменяют эффект гормональной контрацепции. Эстрогенный компонент контрацептивов разрушается ферментом CYP3A4. Многие ИП и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) ингибируют или, напротив, индуцируют синтез этого фермента, изменяя тем самым уровни этинилэстрадиола и норэтиндрона в крови. Могут активировать синтез CYP3A4 и препараты, применяемые для лечения оппортунистических инфекций. Их влияние на овуляцию у женщин, принимающих пероральные контрацептивы, изучено крайне недостаточно. Дополнительно к этим средствам или вместо них рекомендуется использовать барьерные методы или кондомы.

ГИПОФИЗ

Оппортунистические инфекции и опухоли

Примерно у 10% больных СПИДом при аутопсии находили инфаркт или некроз гипофиза. При этом высевались ЦМВ, *P. carinii*, *Cryptococcus*, *Toxoplasma* и *Aspergillus*. О прижизненной функции гипофиза у таких больных не сообщалось.

Функция передней доли гипофиза

Гипопитуитаризм у больных СПИДом, по-видимому, развивается редко; реакции на стимуляцию ТРГ, ГнРГ или КРГ почти у всех больных нормальны. Как правило, не меняются также уровни пролактина и его реакция на стимуляцию ТРГ. У некоторых больных все же наблюдалась усиленная реакция гипофиза при проведении стимуляционных проб, но клиническое значение таких сдвигов остается неизвестным.

Особое внимание привлекает регуляция секреции ГР у ВИЧ-инфицированных детей, так как у них наблюдается замедление роста (особенно при наличии симптомов СПИДа). У большинства таких детей уровень ГР нормален, хотя иногда отмечают низкое содержание инсулиноподобного фактора роста (ИФР)-1 в сыворотке. Снижение уровня ИФР-1 на фоне относительно нормальной концентрации ГР вообще характерно для нарушения питания, на счет чего и можно отнести эти сдвиги при СПИДе. У взрослых больных, находящихся в стабильном состоянии, уровень ИФР-1 обычно не меняется. ВИЧ-инфекция не меняет и характер суточных колебаний секреции ГР у взрослых. Исключение составляют больные с липодистрофией и отложением жира во внутренних органах.

Функция задней доли гипофиза

У ВИЧ-инфицированных больных (как амбулаторных, так и госпитализированных) часто обнаруживается гипонатриемия. У больных СПИДом на фоне нормоволюмической гипонатриемии наблюдалось повышение уровня антидиуретического гормона (АДГ). Однако многие из этих больных страдали инфекционными заболеваниями легких и головного мозга, что само по себе может быть причиной синдрома неадекватной секреции АДГ. Как и в любом другом случае, разрушение задней доли гипофиза инфекционным процессом или опухолью приводит к развитию нейрогенного (центрального) несахарного диабета. Однако при ВИЧ-инфекции деструкция задней (как и передней) доли гипофиза наблюдается редко.

Инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет

Вскоре после внедрения КАРВТ в лечение ВИЧ-инфицированных больных в литературе появились описания случаев гипергликемии натощак, нарушения толерантности к глюкозе и даже явного сахарного диабета. Поскольку по времени это совпало с началом применения ИП, изучалась в основном именно их роль в развитии инсулинорезистентности. Однако нарушения метаболизма глюкозы при ВИЧ-инфекции могут быть связаны и с другими факторами, такими как улучшение состояния иммунной системы и изменение состава тела (включая липоатрофию и висцеральное ожирение). У ВИЧ-инфицированных больных отмечалась не только инсулинорезистентность, но и нарушение секреции инсулина и печеночной продукции глюкозы.

В отличие от других инфекционных заболеваний, которые обычно сопровождаются инсулинорезистентностью, для СПИДа характерно увеличение чувствительности к инсулину (табл. 26.4). Так, у 10 больных с симптомами ВИЧ-инфекции зарегистрирована более высокая чувствительность к инсулину, чем у 10 здоровых людей. Однако при бессимптомной ВИЧ-инфекции этот показатель оставался нормальным. Таким образом, причиной снижения чувствительности к инсулину может быть просто улучшение состояния больных.

Инсулинорезистентность у ВИЧ-инфицированных больных ассоциируется с изменением состава тела, включая уменьшение содержания подкожного жира и его отложения во внутренних органах. Известно, что такие сдвиги способствуют развитию инсулинорезистентности независимо от присутствия или отсутствия ВИЧ-инфекции. Поэтому изменения, наблюдаемые у больных, не обязательно связаны с самой инфекцией.

Среди возможных причин инсулинорезистентности при ВИЧ-инфекции основное внимание уделялось специфической терапии. Действительно, некоторые ИП ослабляют влияние инсулина на уровень глюкозы в крови. По данным плацебо-контролируемого исследования, проведенного двойным слепым методом, однократное введение индинавира здоровым добровольцам на 34% снижало влияние инсулина на скорость исчезновения глюкозы из крови (табл. 26.5). Введение индинавира в течение 4 недель снижало этот показатель на 17% и ухудшало толерантность к глюкозе. Чувствительность к инсулину может снижаться и под влиянием лопинавира/ритонавира (см. табл. 26.5). По данным одного из исследований, введение лопинавира/ритонавира в течение 4 недель не изменяло чувствительности к инсулину, тогда как другие авторы при введении этих препаратов в течение 5 дней наблюдали снижение чувствительности к инсулину на 24%.

Не все ИП ослабляют влияние инсулина на исчезновение глюкозы из крови. По данным плацебо-контролируемого исследования, проведенного двойным слепым методом, атаназавир не изменял этот показатель у здоровых людей (см. табл. 26.5).

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

Таблица 26.4. Метаболизм глюкозы и липидов при ВИЧ-инфекции и СПИДе до начала использования КАРВТ

ВИЧ/СПИД	Инсулинорезистентность	Общий холестерин	Триглицериды	ЛПОНП	ЛПНП	ЛПВП
ВИЧ	↔	↓	↑	↑	↓↓	↓↓↓
СПИД	↓	↓	↑↑↑↑ (99%)	↑↑↑↑ (98%)	↓↓↓	↓↓↓↓ (51%)

↔ Отсутствие эффекта; ↑ или ↓ 0–20%; ↓↓20–30%; ↓↓↓ 30–40%; ↑↑↑↑ или ↓↓↓↓ > 40%.

Таблица 26.5. Влияние ингибиторов протеазы и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы на метаболизм глюкозы и липидов

Препарат	Глюкоза натощак	Инсулинорезистентность	ЭПГ	Общий холестерин	Триглицериды	ЛПНП	ЛПВП
Индинавир (ВИЧ-негативные)	↑	↑↑	↑	↔	↔	↑	↔
Лопинавир/ритонавир (ВИЧ-негативные)	↔	↔/↑[2]	НД	↔	↑↑↑↑ (83%)	↔ (ВИЧ-негативные) ↑ (ВИЧ-позитивные)[1]	↔
Ритонавир (ВИЧ-негативные)	↔	↑	НД	↑↑	↑↑↑↑ (146%)	↔ (ВИЧ-негативные) ↑ (ВИЧ-позитивные)[2]	↓
Ампренавир	↔	↔	НД	↑↑↑	↑↑↑↑ (90%)	↑↑	↑
Нельфинавир	↔	↔	НД	↑↑	↑↑	↑	↑
Саквинавир	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД
Атазанавир	↔	↔	НД	↔/↑	↔	↔	↔/↑
Эфавиренц	НД	НД	НД	↔/↑↑	↔/↑↑	↔/↑	↑↑
Невирапин	↔	↔	НД	↑	↔	↔/↑	↑↑↑↑ (40%)

[1] ЛПНП увеличились у ВИЧ-позитивных больных с исходно низкими показателями.

[2] У ВИЧ-негативных лиц, получивших 1–5 доз.

↔ Отсутствие эффекта; ↑ или ↓ 0–20%; ↑↑20–30%; ↑↑↑ 30–40%; ↑↑↑↑ > 40%.

ЭПГ — эндогенная продукция глюкозы; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; НД — нет данных.

Лечение ВИЧ-инфицированных больных ампренавиром в течение 48 недель также не изменяло чувствительности к инсулину (см. табл. 26.5). Введение ННИОТ не вызывало инсулинорезистентности. В тех исследованиях, в которых ИП заменяли на ННИОТ, инсулинорезистентность уменьшалась.

Механизм развития инсулинорезистентности под влиянием ИП заключается в острой блокаде транспортера глюкозы GLUT4. Опыты in vitro показали, что ИП (индинавир, ритонавир и ампренавир) избирательно ингибируют транспорт 2-дезоксиглюкозы в 3T3-L1-адипоциты, не влияя на ранние

этапы передачи инсулинового сигнала или транслокацию GLUT4 к поверхности клеток. Индинавир, хотя и слабее, блокировал также GLUT2, который опосредует действие глюкозы на секрецию инсулина. Некоторые ИП (например, ампренавир) присутствуют в сыворотке в меньшей концентрации, чем необходимо для блокады GLUT4.

Снижение чувствительности к инсулину обнаружено и у ВИЧ-инфицированных больных, получающих НИОТ. Однако неясно, связан ли такой эффект с прямым действием этих веществ, реактивацией иммунной системы, улучшением состояния здоровья или сдвигами в составе тела.

У больных с периферической липоатрофией, получающих ИП, нарушается не только действие, но и секреция инсулина. Нельфинавир, индинавир, лопинавир и саквинавир снижали функцию β-клеток на 25%, нарушая именно первую фазу инсулиновой секреции. То же наблюдалось у здоровых добровольцев, получавших индинавир в течение 4 недель. Механизм влияния ИП на функцию β-клеток нуждается в дальнейшем выяснении.

У некоторых ВИЧ-инфицированных больных усилена и печеночная продукция глюкозы. Уровень глюкозы в крови натощак зависит в основном от ее эндогенной продукции, обусловленной глюконеогенезом и гликогенолизом в печени. У здоровых добровольцев индинавир повышал продукцию глюкозы натощак. В исследованиях с использованием клэмп-метода (эугликемическая гиперинсулинемия) индинавир ослаблял угнетающее действие инсулина на эндогенную продукцию глюкозы. У крыс этого не наблюдалось, но продукция глюкозы у человека и крысы определялась разными методами. Влияние других ИП на эндогенную продукцию глюкозы не изучалось.

Известно, что адипонектин (гормон, секретируемый жировой тканью) увеличивает чувствительность печени и периферических тканей к инсулину. У ВИЧ-негативных лиц уровень адипонектина обратно пропорционален количеству висцерального жира. У ВИЧ-инфицированных больных с периферической липоатрофией уровень адипонектина на 50% ниже, чем у больных без изменений распределения жира, и на 75% ниже, чем у здоровых людей. Причины этого снижения неизвестны, но оно могло бы играть роль в развитии инсулинорезистентности у ВИЧ-инфицированных больных. Некоторые авторы относят снижение уровня адипонектина на счет терапии ИП. В культуре жировых клеток ИП снижают уровень адипонектина и его мРНК. Однако в двух исследованиях на здоровых добровольцах наблюдалось не снижение, а повышение уровня адипонектина под влиянием индинавира или лопинавира/ритонавира. Причины разного действия ИП in vitro и in vivo остаются неясными.

Уровень другого гормона жировой ткани, лептина, коррелирует со степенью инсулинорезистентности. Однако у ВИЧ-инфицированных больных с периферической липоатрофией инсулинорезистентность имеет место на фоне сниженного уровня лептина.

Международное общество борьбы со СПИДом рекомендует определять уровень глюкозы натощак до и во время терапии ИП. При наличии у больных факторов риска сахарного диабета (включая периферическую липоатрофию и висцеральное ожирение) целесообразно проводить пероральный тест на толерантность к глюкозе. В случае исходных нарушений углеводного обмена или сахарного диабета у ближайших родственников от применения ИП (за исключением атаназавира) следует воздержаться.

Лечение сахарного диабета, индуцированного ИП, должно быть направлено на устранение конкретных нарушений метаболизма глюкозы. Хотя данные о лечении сахарного диабета, вызванного именно ИП, отсутствуют, ряд исследований посвящен лечению этого заболевания у ВИЧ-инфицированных больных с липоатрофией и липогипертрофией, получающих ИП. У таких больных тиазолидиндионы повышали чувствительность к инсулину. Метформин снижал печеночную продукцию глюкозы и периферическую инсулинорезистентность. Однако применение метформина в сочетании с НИОТ требует осторожности, поскольку последние (особенно ставудин и диданозин), как и метоформин, способствуют развитию лактацидоза.

Улучшать секрецию инсулина, нарушенную под влиянием ИП, могут производные сульфонилмочевины. Однако пока неясно, какие именно ИП нарушают функцию β-клеток. Из-за риска развития тяжелой гипогликемии применять производные сульфонилмочевины при легком сахарном диабете, индуцированном ИП, следует с осторожностью.

Причиной развития гипер- или гипогликемии у ВИЧ-инфицированных больных могут быть и средства, применяемые для лечения оппортунистических инфекций. Пентамидин оказывает токсическое влияние на β-клетки, в результате которого вначале развивается острая гипогликемия,

а в дальнейшем — сахарный диабет. Риск гипогликемии при использовании пентамидина пропорционален длительности его применения и кумулятивной дозе препарата и особенно велик при почечной недостаточности. В случае развития гипогликемии на фоне лечения пентамидином возрастает и риск последующего развития сахарного диабета. Такой диабет характеризуется низким уровнем С-пептида, что свидетельствует о деструкции β-клеток. Случаи гипогликемии и сахарного диабета описаны также при ингаляционной пентамидиновой терапии. Пентамидин, триметоприм/сульфаметоксазол, а также диданозин и зальцитабин могут вызывать острый панкреатит. При применении ацетата мегестрола (обладающего глюкокортикоидной активностью) у ВИЧ-инфицированных больных наблюдался сахарный диабет. Однако, как показывают контролируемые клинические исследования, этот препарат редко вызывает гипергликемию. Инсулинорезистентность, ведущая к гипергликемии и сахарному диабету, может быть связана и с применением ГР. Средства, применяемые для лечения ВИЧ-инфицированных больных и способные влиять на эндокринную систему, перечислены в табл. 26.2.

ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН

У ВИЧ-инфицированных больных часто наблюдаются изменения профиля липидов и липопротеинов в крови. Наблюдаемые сдвиги могут быть следствием самой ВИЧ-инфекции, противовирусной терапии, изменения состава тела и восстановления иммунной системы. Лечение нарушений липидного обмена у ВИЧ-инфицированных больных требует учета всех этих факторов.

ВИЧ-инфекция, особенно на поздних стадиях, ассоциируется с некоторым повышением уровней триглицеридов и холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) (см. табл. 26.4). Это повышение относят на счет замедления клиренса триглицеридов и (в меньшей степени) увеличения продукции ЛПОНП.

Способностью повышать уровень триглицеридов обладает ряд противовирусных препаратов. Ритонавир (вероятно, за счет стимуляции продукции ЛПОНП) увеличивает их уровень в 2–3 раза (см. табл. 26.5). В опытах in vitro этот препарат ингибирует распад аполипопротеина В, который участвует в образовании частиц ЛПОНП. По данным другого исследования, увеличение продукции ЛПОНП обусловлено активацией печеночных белков, связывающих регулируемый стеролами элемент ДНК. Поскольку ритонавир ингибирует фермент CYP3A4 в печени, он увеличивает концентрацию других ИП, разрушаемых этим ферментом. Поддерживающие дозы ритонавира (100 мг дважды в сутки) также повышают уровень триглицеридов, хотя и в меньшей степени. Сочетание лопинавира с ритонавиром увеличивало содержание триглицеридов и холестерина ЛПОНП в плазме здоровых добровольцев соответственно на 83 и 33%. В проспективном исследовании ампренавир у ВИЧ-инфицированных больных увеличивал концентрацию триглицеридов натощак на 90%. Несколько меньшее повышение уровня триглицеридов (на 42–50%) наблюдалось и при введении нельфинавира. Однако не все ИП влияют на уровень триглицеридов; введение индинавира и атазанавира здоровым добровольцам не сказывалось на содержании этих липидов (см. табл. 26.5).

Влияние НИОТ на липидный обмен изучено недостаточно. В некоторых (но не во всех) исследованиях повышение уровня триглицеридов наблюдалось при применении ставудина; тенофовир не оказывал такого действия. Не обнаружено изменения метаболизма триглицеридов и при использовании ННИОТ невирапина.

Липоатрофия и липогипертрофия при ВИЧ-инфекции также ассоциируются с повышением уровня триглицеридов. В одном из популяционных исследований уровень триглицеридов выше 300 мг% был обнаружен у 57% больных с такими изменениями распределения жира. Однако неясно, связано ли это с изменением состава тела или с противовирусной терапией.

На ранних стадиях ВИЧ-инфекции уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) снижается (см. табл. 26.4). Эффективная терапия сопровождается ростом этого показателя независимо от применяемых препаратов. Возможность прямого влияния ИП на метаболизм холестерина (безотносительно к их действию на ВИЧ) проверялась на здоровых добровольцах. Индинавир, ритонавир, лопинавир/ритонавир и атазанавир не повышали у них уровень холестерина ЛПНП (см. табл. 26.5). Повышение этого показателя наблюдалось у ВИЧ-инфицированных больных, получающих ННИОТ (невирапин). При замене ИП на ННИОТ (невирапин и эфавиренц) повышенный уровень холестерина ЛПНП сохранялся. Таким образом, этот эффект при ВИЧ-инфекции объясняется, по всей вероятности, не прямым действием ИП, а просто подавлением активности ВИЧ и улучшением состояния больных.

На ранних стадиях ВИЧ-инфекции (до клинического проявления болезни) уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) снижается до 25–35 мг% (см. табл. 26.4). С прогрессированием заболевания этот показатель падает более чем вдвое по сравнению с исходным уровнем. Причина такого снижения остается неясной. В одном популяционном исследовании было обнаружено снижение холестерина ЛПВП у ВИЧ-инфицированных больных, получавших ИП. Однако в последующих исследованиях влияние ИП на этот показатель не было подтверждено ни у ВИЧ-инфицированных больных, ни у здоровых добровольцев. На самом деле, нельфинавир, ампренавир и атазанавир даже увеличивали уровень холестерина ЛПВП на 13–21%. В проспективном исследовании ННИОТ невирапин повышал этот показатель у ВИЧ-инфицированных больных на 50%. Эфавиренц также увеличивал его на 15–23%. Эффект эфавиренца и невирапина сохранялся (хотя и был выражен несколько слабее) при замене ИП на ННИОТ. Следовательно, повышение уровня холестерина ЛПВП обусловлено, по всей вероятности, именно терапией ННИОТ. В некоторых исследованиях было обнаружено снижение этого показателя у ВИЧ-инфицированных больных с липодистрофией, но неясно, насколько это связано именно с ВИЧ-инфекцией.

Международное общество борьбы со СПИДом разработало руководство по диагностике и лечению дислипопротеинемии у ВИЧ-инфицированных больных. Уровень липидов натощак следует определять до начала или смены режимов терапии и повторять такие определения через 3–6 месяцев после начала противовирусного лечения. У больных с исходными сердечно-сосудистыми заболеваниями или неконтролируемой гиперлипопротеинемией нужно сменить препарат, вызывающий соответствующие сдвиги в липидном обмене. В качестве начальной лечебной меры рекомендуется соблюдение рекомендаций Национальной образовательной программы по гиперхолестеринемии (США).

Гиполипидемическая терапия должна соответствовать типу дислипопротеинемии. У больных с уровнем триглицеридов выше 500 мг% применяют производные фиброевой кислоты. Показано, что гемифиброзил и фенофибрат снижают уровень триглицеридов у ВИЧ-инфицированных больных. К препаратам второй линии относятся ингибиторы оксиметилглутарил-КоА-редуктазы. Как и у ВИЧ-негативных больных, при очень высоком уровне триглицеридов может потребоваться комбинированная фармакотерапия.

Ингибиторы оксиметилглутарил-КоА-редуктазы являются первоочередным средством лечения гиперхолестеринемии. Больным, получающим КАРВТ с ИП, рекомендуются, в частности, правастатин, аторвастатин и флувастатин XL. Эти вещества наименее подвержены действию ферментной системы CYP3A4, активность которой снижается или возрастает под влиянием многих ИП. Именно поэтому не следует использовать симвастатин и ловастатин. У больных, получающих ИП, концентрации симвастатина в крови возрастают на 500–3200%.

Влияние ингибиторов ВИЧ-протеазы на обмен глюкозы и липидов суммировано в табл. 26.5.

ВИЧ, антиретровирусная терапия и риск атеросклероза

Изменения липидного и углеводного обмена, наблюдаемые у ВИЧ-инфицированных больных, поднимают вопрос о возможном повышении риска атеросклероза при ВИЧ-инфекции или ее лечении. В ретроспективных исследованиях было обнаружено повышение распространенности сердечно-сосудистых заболеваний среди ВИЧ-инфицированных больных. Некоторые авторы относят и антиретровирусную терапию (особенно ИП) к числу факторов риска атеросклероза (таких как возраст, пол, курение, уровни холестерина ЛПНП и ЛПВП). По данным УЗИ, толщины интимы-медии (ТИМ) сонных и бедренных артерий, традиционные факторы риска также способствуют повреждению атеросклеротических бляшек. Однако роль ИП при этом остается недоказанной. При длительном наблюдении за 121 больным, инфицированным ВИЧ, было показано, что увеличение ТИМ зависит только от возраста и степени снижения числа $CD4^+$-лимфоцитов.

Синдром истощения при СПИДе

До внедрения КАРВТ потеря массы тела наблюдалась почти у 30% больных СПИДом. Синдром истощения при СПИДе включает уменьшение мышечной массы, что непосредственно связано с увеличением заболеваемости и смертности таких больных. У мужчин потеря мышечной массы превышает потерю жира. У женщин, напротив, вначале преобладает снижение именно жировой массы.

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

Потеря веса может происходить как постепенно, так и очень быстро. Постепенное исхудание характерно для желудочно-кишечных расстройств, тогда как острое — для оппортунистических инфекций.

Причины истощения при СПИДе изучены недостаточно. Предполагается роль голодания, кахексии, гиперметаболизма и гипогонадизма. Голодание, т. е. сниженное поступление калорий, может быть обусловлено ухудшением аппетита или потерями пищевых веществ вследствие желудочно-кишечных инфекций и диареи. Кахексия характеризуется преимущественным уменьшением мышечной массы вследствие многих причин, связанных с исходным заболеванием. Гиперметаболизм в качестве причины синдрома истощения при СПИДе предполагается на том основании, что у ВИЧ-инфицированных больных повышены энергозатраты в покое (ЭЗП). Однако повышение ЭЗП наблюдается и у больных без потери массы тела. У ВИЧ-инфицированных больных с оппортунистическими инфекциями или желудочно-кишечными расстройствами дефицит калорий не компенсируется снижением ЭЗП, как это наблюдается при обычном голодании. Следовательно, истощение при СПИДе обусловлено сочетанием сниженного потребления калорий с гиперметаболизмом. Сохранение гиперметаболизма препятствует восстановлению массы тела.

Почти у 50% больных мужчин и женщин имеются признаки гипогонадизма. Снижение мышечной и жировой массы прямо связано со степенью уменьшения уровня тестостерона. У больных с потерей веса более 10% наблюдается и резистентность к ГР.

Поскольку потеря веса более 10% ассоциируется с повышением заболеваемости и смертности среди ВИЧ-инфицированных больных, усилия врачей направлены на восстановление аппетита и массы тела (особенно безжировой) у таких больных. Дронабинол (производное каннабинола) повышал аппетит больных с синдромом истощения при СПИДе, но практически не влиял на массу тела. Под действием мегестрола увеличивались как аппетит, так и масса тела, но это происходило в основном за счет жира.

Единственным средством, одобренным в настоящее время FDA для увеличения безжировой массы тела при данном синдроме, остается рекомбинантный ГР. Трехмесячный курс лечения высокими дозами ГР (0,1 мг/кг в сутки) приводил к повышению безжировой массы тела на 3 кг и общей массы — на 1 кг. Однако при этом возникали побочные эффекты в виде отеков и болей в суставах. Меньшие дозы ГР (1,4 мг/сут), вводимые в течение 12 недель, практически не увеличивали безжировую массу тела больных. Лечение рекомбинантным ГР обходится весьма дорого, особенно при использовании высоких доз этого препарата.

Поскольку почти у 50% больных СПИДом обнаруживается низкий уровень тестостерона, для их лечения часто применяют андрогены. По данным метаанализа 6 клинических исследований, терапия тестостероном (особенно при его внутримышечном, а не чрескожном введении) увеличивает безжировую и общую массу тела. Однако тестостерон снижает уровень холестерина ЛПВП, и поэтому длительная андрогенная терапия может повышать риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Аналогичный эффект наблюдался и при использовании анаболических стероидов. При хронической почечной недостаточности применяют инъекции деканоата нандролона. В двух исследованиях было показано, что этот препарат значительно увеличивает безжировую массу и мышечную силу без токсических эффектов. Пероральные препараты анаболических стероидов, оксандролон и оксиметалон, также повышали безжировую и общую массу тела у мужчин и женщин, но их применение сопровождалось токсическими явлениями со стороны печени и дислипопротеинемией.

Использование антицитокиновой терапии при характерном для СПИДа синдроме истощения не дает обнадеживающих результатов. В двух исследованиях была обнаружена слабая прибавка веса больных при лечении талидомидом (ингибитором ФНО). Однако уровень ФНО при этом увеличивался, и у больных наблюдались побочные эффекты в виде сыпи, лихорадки и повышения концентрации вирусной РНК.

Перераспределение жира при ВИЧ-инфекции

Вскоре после внедрения КАРВТ появились описания синдрома, включавшего абдоминальное ожирение, липоатрофию в конечностях и на лице, инсулинорезистентность и дислипопротеинемию, т. е. аналогичного метаболическому синдрому. В других исследованиях наблюдались отложения жира на затылке («бычий горб»), гинекомастия и липомы. Такое перераспределение жира в сочетании с метаболическими нарушениями некоторые называют ВИЧ-липодистрофией.

Следует отметить, что потеря или накопление жира оценивались разными методами. Раньше ориентировались на субъективные описания самих больных или их внешний вид. Даже с помощью DXA нельзя отличить подкожный жир на животе и туловище от висцерального. Позднее для этого стали использовать КТ или МРТ. Поскольку перераспределение жира развивается годами, о нем судят преимущественно по результатам популяционных, а не проспективных исследований, оставляющих сомнения в адекватности «контрольных» групп.

В зависимости от критериев ВИЧ-липодистрофии ее распространенность колеблется от 11 до 83%. Отложения жира на затылке и в области груди, а также липомы встречаются с разной частотой и были описаны еще до внедрения КАРВТ. Тем не менее на фоне КАРВТ потеря жира на конечностях и лице наблюдается с повышенной частотой. При этом потеря подкожного жира не коррелирует с увеличением его количества во внутренних органах.

Механизм перераспределения жира при ВИЧ-инфекции остается неясным. Периферическая липоатрофия чаще всего наблюдается при использовании аналогов тимидина, особенно ставудина. НИОТ могут вызывать липоатрофию за счет ингибирования митохондриальной ДНК-полимеразы γ или снижения уровня митохондриальной ДНК. Один из механизмов может заключаться в том, что ИП ингибируют белок-1, связывающий энхансерный элемент стерол-регулируемых генов (SREBP1). Этот белок влияет на дифференцировку адипоцитов, активируя ретиноидный X-рецептор (PXP) и рецептор γ, активируемый пролифератором пероксисом (PPAR γ). Другие факторы патогенеза липоатрофии при СПИДе могут включать пожилой возраст и резкое снижение количества $CD4^+$-клеток. Определенную роль может играть снижение массы тела.

Причины центральной липогипертрофии еще менее понятны. Ее обычно относят на счет действия ИП, хотя данные в этом отношении противоречивы. В первых наблюдениях «бычий горб» отмечался у половины больных, не получавших ИП или КАРВТ. Современные данные указывают на то, что увеличение количества висцерального жира может быть следствием улучшения состояния больных и нормального старения.

Особое внимание уделяют лечению изменений жировой ткани при СПИДе. Потеря жира, особенно на лице, может восприниматься окружающими как признак ВИЧ-инфекции и приводить к социальному отторжению таких людей. Липоатрофия ассоциируется также с такими метаболическими нарушениями, как сахарный диабет и атеросклероз. Один из подходов к ее лечению заключается в замене антиретровирусных средств. Замена ставудина или цитовудина на другие НИОТ сопровождается небольшим, но статистически значимым увеличением подкожного жира. В одном из исследований при переводе больных на абакавир (зиаген) содержание жира в конечностях за 24 недели увеличилось на 0,4 кг, а за 104 недели — на 1,3 кг. Полная отмена НИОТ приводит у увеличению концентрации вирусной РНК. Новые НИОТ, тенофовир и эмтрицитабин, вызывали менее выраженную липоатрофию, чем ставудин. Замена ИП на невирапин, эфавиренц или абакавир не ослабляла периферическую липоатрофию.

Для ее лечения, равно как и для повышения чувствительности к инсулину, можно было бы использовать тиазолидиндионы. Эти вещества, являясь лигандами фактора транскрипции PPARγ, теоретически способствуют дифференцировке адипоцитов. Полагают также, что тиазолидиндионы препятствуют ингибированию SREBP1 и его взаимодействию с гетеродимером PXP/PPAR γ. Однако в двух из трех рандомизированных исследований не было обнаружено улучшения липоатрофии после лечения тиазолидином в течение 24 недель и более, хотя повышение чувствительности к инсулину регистрировалось постоянно.

Существуют и реконструктивные способы лечения липоатрофии кожи лица с помощью наполнителей. Такие рассасывающиеся наполнители, как поли-L-уксусная кислота, стимулируют продукцию коллагена. В одном исследовании у 43% больных толщина кожи лица при инъекциях этого наполнителя увеличилась за 96 недель более чем на 10 мм. Влияние на продукцию коллагена сохранялось примерно 18 месяцев. Реже с той же целью применялась гиалуроновая кислота. Побочные эффекты включали образование синяков, покраснение и отек тканей лица. В силу временного эффекта наполнителей их применение при периферической липоатрофии не рекомендуется. Более инвазивный метод заключается в аутологичной трансплантации жировой ткани.

При центральной липогипертрофии с успехом применялся ГР. Высокие дозы ГР (6 мг/сут) снижали содержание висцерального жира. Однако у значительного числа больных при этом возникали отеки суставов, задержка жидкости и нарушение толерантности к глюкозе. Меньшие дозы ГР (3 мг/сут)

также уменьшали количество висцерального жира, хотя и слабее. ГР в дозе 1 мг/сутки снижал общее содержание жира, но практически не влиял на количество висцерального жира. Новым подходом является применение РГГР, которое увеличивает импульсную секрецию ГР без побочных эффектов, свойственных чрезмерному повышению его концентрации. РГГР, вводимый в дозе 2 мг/сутки на протяжении 12 недель, снижал уровень жира в теле, не сказываясь на чувствительности к инсулину и не вызывая отека суставов и задержки жидкости. Следует подчеркнуть, что лечение как ГР, так и РГГР обходится очень дорого.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многие эндокринные и метаболические сдвиги, наблюдаемые у ВИЧ-инфицированных больных, требуют тщательного анализа и лечения. Помимо самой ВИЧ-инфекции, в развитии таких сдвигов играют роль оппортунистические инфекции и антиретровирусные средства. С увеличением продолжительности жизни больных (обусловленным высокоэффективной терапией) все большее внимание привлекают отдаленные метаболические осложнения ВИЧ-инфекции и ее лечения — инсулинорезистентность, дислипопротеинемия и изменения состава тела. Эти осложнения требуют агрессивной терапии, так как могут способствовать развитию атеросклеротических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

Щитовидная железа

Basilio-De-Oliveira CA: Infectious and neoplastic disorders of the thyroid in AIDS patients: an autopsy study. Braz J Infect Dis 2000;4:67. [PMID: 10795071]

Chen F et al: Characteristics of autoimmune thyroid disease occurring as a late complication of immune reconstitution in patients with advanced human immunodeficiency virus (HIV) disease. Medicine 2005;84:98. [PMID: 15758839]

Collazos et al: Thyroid hormones in HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era: evidence of an interrelation between the thyroid axis and the immune system. AIDS 2003;17:763. [PMID: 12646804]

Grunfeld C et al: Indices of thyroid function and weight loss in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. Metabolism 1993;42:1270. [PMID: 8412739]

Jubault V et al: Sequential occurrence of thyroid autoantibodies and Graves' disease after immune restoration in severely immunocompromised human immunodeficiency virus-1-infected patients. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:4254. [PMID: 11095463]

Koutkia P et al: Human immunodeficiency virus infection and the thyroid. Thyroid 2002;12:577. [PMID: 12193301]

Надпочечники

Findling J et al: Longitudinal evaluation of adrenocortical function in patients infected with the human immunodeficiency virus. J Clin Endocrinol Metab 1994;79:1091. [PMID: 7962279]

Honour J, Schneider M, Miller R: Low adrenal androgens in men with HIV infection and the acquired immunodeficiency syndrome. Horm Res 1995;44:35. [PMID: 7649525]

Marik PE et al: Adrenal insufficiency in critically ill patients with human immunodeficiency virus. Crit Care Med 2002;30:1267. [PMID: 12072680]

Mayo J et al: Adrenal function in the human immunodeficiency virus-infected patient. Arch Intern Med 2002;162:1095. [PMID: 12020177]

Norbiato G et al: Glucocorticoid resistance and the immune function in the immunodeficiency syndrome. Ann N Y Acad Sci 1998;840:835. [PMID: 9629309]

Smolyar D et al: Comparison of 1-micro g and 250-micro g corticotropin stimulation tests for the evaluation of adrenal function in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Metabolism 2003;52:647. [PMID: 12759899]

Кости и минеральный обмен

Allison GT et al: Osteonecrosis in HIV disease: epidemiology, etiologies, and clinical management. AIDS 2003;17:1. [PMID: 12478064]

Fakruddin JM et al: Interactions among human immunodeficiency virus (HIV)-1, interferon-gamma and receptor of activated NF-kappa B ligand (RANKL): implications for HIV pathogenesis. Clin Exp Immunol 2004;137:538. [PMID: 15320903]

Grinspoon S et al: Effects of testosterone and progressive resistance training in eugonadal men with AIDS wasting. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2000;133:348. [PMID: 10979879]

Hasse B et al: Antiretroviral treatment and osteonecrosis in patients of the Swiss HIV Cohort Study: a nested case-control study. AIDS Res Hum Retroviruses 2004;20:909. [PMID: 15597520]

Koutkia P et al: Growth hormone-releasing hormone in HIV-infected men with lipodystrophy: a randomized controlled trial. JAMA 2004;292:210. [PMID: 15249570]

Miller KD et al: High prevalence of osteonecrosis of the femoral head in HIV-infected adults. Ann Intern Med 2002;137:17. [PMID: 12093241]

Mondy K et al: Alendronate, vitamin D, and calcium for the treatment of osteopenia/osteoporosis associated with HIV infection. J Acquir Immune Defic Syndr 2005;38:426. [PMID: 15764959]

Negredo E et al: Reversal of HIV-1-associated osteoporosis with onceweekly alendronate. AIDS 2005;19:343. [PMID: 15718847]

Thomas J et al: HIV infection–a risk factor for osteoporosis. J Acquir Immune Defic Syndr 2003;33:281. [PMID: 12843738]

Wang MW et al: The HIV protease inhibitor ritonavir blocks osteoclastogenesis and function by impairing RANKL-induced signaling. J Clin Invest 2004;114:206. [PMID: 15254587]

Половые железы

Cu-Uvin S et al: Effect of the menstrual cycle on virological parameters. J Acquir Immune Defic Syndr 2005;38:S33. [PMID: 15867614]

Dolan SE et al: Androgen deficiency and the role of testosterone administration in HIV-infected women. J Acquir Immune Defic Syndr 2005;38:S48. [PMID: 15867625]

Dolan SE et al: Effects of testosterone administration in human immunodeficiency virus-infected women with low weight: a randomized placebo-controlled study. Arch Intern Med 2004;164:897. [PMID: 15240605]

Greenblatt RM et al: Impact of the ovulatory cycle on virologic and immunologic markers in HIV-infected women. J Acquir Immune Defic Syndr 1999;21:293. [PMID: 10608754]

Mylonakis E et al: Diagnosis and treatment of androgen deficiency in human immunodeficiency virus-infected men and women. Clin Infect Dis 2001;33:857. [PMID: 11512091]

Rabkin JG, Wagner GJ, Rabkin R: Testosterone therapy for human immunodeficiency virus-positive men with and without hypogonadism. J Clin Psychopharmacol 1999;19:19. [PMID: 9934939]

Sauer MV et al: Sperm washing techniques address the fertility needs of HIV-seropositive men: a clinical review. Reprod Biomed Online 2005;10:135. [PMID: 15705311]

Watts DH et al: Effect of pregnancy. J Acquir Immune Defic Syndr 2005;38:S36. [PMID: 15867616]

Zheng JH et al: Data from the United States Food and Drug Administration. J Acquir Immune Defic Syndr 2005;38:S24. [PMID: 15867608]

Гипофиз

Agarwal A et al: Hyponatremia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Nephron 1989;53:317. [PMID: 2601798]

Поджелудочная железа

Carr A et al: No effect of rosiglitazone for treatment of HIV-1 lipoatrophy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2004;363:429. [PMID: 14962523]

Hadigan C et al: Metabolic effects of rosiglitazone in HIV lipodystrophy: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2004;140:786. [PMID: 15148065]

Hertel J et al: A structural basis for the acute effects of HIV protease inhibitors on GLUT4 intrinsic activity. J Biol Chem 2004;279:55147. [PMID: 15496402]

Koster JC et al: HIV protease inhibitors acutely impair glucosestimulated insulin release. Diabetes 2003;52:1695. [PMID: 12829635]

Lee GA et al: HIV protease inhibitors increase adiponectin levels in HIV-negative men. J Acquir Immune Defic Syndr 2004;36:645. [PMID: 15097312]

Lee GA et al: The metabolic effects of lopinavir/ritonavir in HIVnegative men. AIDS 2004;18:641. [PMID: 15090769]

Noor MA et al: Indinavir acutely inhibits insulin-stimulated glucose disposal in humans: a randomized, placebo-controlled study. AIDS 2002;16:F1. [PMID: 11964551]

Schwarz JM et al: Indinavir increases glucose production in healthy HIV-negative men. AIDS 2004;18:1852. [PMID: 15316349]

Woerle HJ et al: Mechanisms for the deterioration in glucose tolerance associated with HIV protease inhibitor regimens. Diabetes 2003;52:918. [PMID: 12663461]

Липиды

Carr A et al: Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. Lancet 1999;353:2093. [PMID: 10382692]

Dube MP et al: Prospective, intensive study of metabolic changes associated with 48 weeks of amprenavir-based antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2002;35:475. [PMID: 12145733]

Fichtenbaum CJ et al: Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047. AIDS 2002;16:569. [PMID: 11873000]

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

Fisac C et al: A comparison of the effects of nevirapine and nelfinavir on metabolism and body habitus in antiretroviral-naive human immunodeficiency virus-infected patients: a randomized controlled study. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:5186. [PMID: 14602748]

Gallant JE et al: Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. JAMA 2004;292:191. [PMID: 15249568]

Hadigan C et al: Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. Clin Infect Dis 2001;32:130. [PMID: 11118392]

Mulligan K et al: Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. J Acq Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 2000;23:35. [PMID: 10708054]

Noor MA et al: Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative men. AIDS 2001;15:F11. [PMID: 11399973]

Noor MA et al: The effects of HIV protease inhibitors atazanavir and lopinavir/ritonavir on insulin sensitivity in HIV-seronegative healthy adults. AIDS 2004;18:2137. [PMID: 15577646]

Safrin S, Grunfeld C: Fat distribution and metabolic changes in patients with HIV infection. AIDS 1999;13:2493. [PMID: 10630518]

Schambelan M et al: Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS Society-USA panel. J Acquir Immune Defic Syndr 2002;31:257. [PMID: 12439201]

van der Valk M et al: Nevirapine-containing antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients results in an anti-atherogenic lipid profile. AIDS 2001;15:2407. [PMID: 11740191]

ВИЧ, антиретровирусная терапия и риск атеросклероза

Currier JS et al: Carotid artery intima-media thickness and HIV infection: traditional risk factors overshadow impact of protease inhibitor exposure. AIDS 2005;19:927. [PMID: 15905673]

Hsue PY et al: Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection. Circulation 2004;109:1603. [PMID: 15023877]

Thiebaut R et al: Change in atherosclerosis progression in HIV-infected patients: ANRS Aquitaine Cohort, 1999–2004. AIDS 2005;19:729. [PMID: 15821400]

Синдром истощения при СПИДе

Choi HH et al: Effects of testosterone replacement in human immunodeficiency virus-infected women with weight loss. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:1531. [PMID: 15613414]

Dobs A: Role of testosterone in maintaining lean body mass and bone density in HIV-infected patients. Int J Impot Res 2003;15:S21. [PMID: 12934047]

Grunfeld C et al: Oxandrolone in the treatment of HIV-associated weight loss in men. JAIDS 2006;41:304. [PMID: 16509313]

Hengge UR et al: Oxymetholone for the treatment of HIV-wasting: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial in eugonadal men and women. HIV Clin Trials 2003;4:150. [PMID: 12815555]

Kong A et al: Testosterone therapy in HIV wasting syndrome: systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2002;2:692. [PMID: 12409050]

Mulligan K et al: Effect of nandrolone decanoate therapy on weight and lean body mass in HIV-infected women with weight loss: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. Arch Intern Med 2005;165:578. [PMID: 15767536]

Storer TW et al: A randomized, placebo-controlled trial of nandrolone decanoate in HIV-infected men with mild to moderate weight loss with recombinant human growth hormone as active reference treatment. J Clin Endocrinol Metab 2005 [PMID: 15914526]

Перераспределение жира при ВИЧ-инфекции

FRAM–The Study of Fat Redistribution and Metabolic Change in HIV Infection: Fat Distribution in Men with HIV Infection. JAIDS 2005;40:121. [PMID: 16186728]

FRAM–The Study of Fat Redistribution and Metabolic Change in HIV Infection: Fat Distribution in Women with HIV Infection. JAIDS 2006;42:562. [PMID: 16837863]

Gallant JE et al: Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. JAMA 2004;292:191. [PMID: 15249568]

Grinspoon et al: Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. N Engl J Med 2005;352:48. [PMID: 15635112]

Kotler DP et al: Effects of growth hormone on abnormal visceral adipose tissue accumulation and dyslipidemia in HIV-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr 2004;32:239. [PMID: 15076238]

Koutkia P et al: Growth hormone-releasing hormone in HIV-infected men with lipodystrophy: a randomized controlled trial. JAMA 2004;292:210. [PMID: 15249570]

Lo JC et al: The effects of low-dose growth hormone in HIV-infected men with fat accumulation: a pilot study. Clin Infect Dis 2004;39:732. [PMID: 15356790]

Lo JC et al: The effects of recombinant human growth hormone on body composition and glucose metabolism in HIV-infected patients with fat accumulation. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:3480. [PMID: 11502767]

Martin A et al: Reversibility of lipoatrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study. AIDS 2004;18:1029. [PMID: 15096806]

Moyle GJ et al: A randomized open-label study of immediate versus delayed polylactic acid injections for the cosmetic management of facial lipoatrophy in persons with HIV infection. HIV Med 2004;5:82. [PMID: 15012646]

Riddle TM et al: HIV protease inhibitor induces fatty acid and sterol biosynthesis in liver and adipose tissues due to the accumulation of activated sterol regulatory element-binding proteins in the nucleus. J Biol Chem 2001;276:37514. [PMID: 11546771]

Saag MS et al: Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a randomized trial. JAMA 2004;292:180. [PMID: 15249567]

Sutinen J: Interventions for managing antiretroviral therapy-associated lipoatrophy. Curr Opin Infect Dis 2005;18:25. [PMID: 15647696]

Эндокринная хирургия 27

Гита Лал (Geeta Lal), Орло Кларк (Orlo H. Clark)

Сокращения

МРЩЖ	медуллярный рак щитовидной железы	**РЙ**	радиоактивный йод
НИЗ	Национальный институт здоровья	**РЙТ**	радиойодтерапия
ПГПТ	первичный гиперпаратиреоз	**ТАБ**	тонкоигольная аспирационная биопсия
ПТГ	паратгормон	**ТТФ**	тиреоидный транскрипционный фактор

Хирургический метод лечения применяется при многих эндокринных заболеваний. Особенности клинических проявлений заболеваний, их диагностики и лечения описаны в других главах этой книги. Эта глава посвящена принципам хирургического лечения эндокринопатий. Представлены показания к оперативному лечению, описаны существующие хирургические методики и их преимущества.

ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА

ЭМБРИОЛОГИЯ И АНАТОМИЯ

Зачаток щитовидной железы у плода образуется на 3-й неделе эмбрионального развития из эпителиального тяжа пищеварительной трубки. Парные закладки органа постепенно опускаются от места образования (слепое отверстие у корня языка) и, в конечном счете, формируют щитовидную железу, состоящую из двух расположенных на боковых поверхностях трахеи и гортани долей. Доли щитовидной железы соединены перешейком, расположенным непосредственно под перстневидным хрящом. Язычно-щитовидный проток, соединяющийся с корнем языка, облитерируется и частично рассасывается к 6-й неделе эмбрионального развития. Из его дистальной части иногда формируется пирамидальная доля. С-клетки, продуцирующие кальцитонин, имеют нейроэктодермальное происхождение, формируются из четвертого жаберного мешочка и локализуются в верхне-задней части железы.

Описаны различные аномалии развития щитовидной железы, связанные с отсутствием или мутацией факторов тиреоидной дифференцировки, таких как тиреоидные транскрипционные фактор 1 и 2 (ТТФ-1 и ТТФ-2) и транскрипционный фактор Pax 8. Кисты язычно-щитовидного протока часто обнаруживаются по средней линии шеи, прямо под язычной (гиоидной) костью. Если при нарушении закладки тиреоидной ткани не происходит ее опускания, формируется глоточная (язычная) щитовидная железа, что часто сопровождается агенезией остальной тиреоидной ткани. Островки тиреоидной ткани могут быть обнаружены в любых центральных отделах шеи, включая переднее средостение. «Языки» щитовидной железы часто распространяются дальше нижних полюсов щитовидной железы, особенно при зобах больших размеров. Напротив, обнаружение тиреоидной ткани в латеральных шейных лимфоузлах (латеральные абберативные островки) почти всегда представляет собой метастазы тиреоидного рака и не является аномалией развития.

Щитовидная железа взрослого человека имеет коричневый цвет и весит около 20 г. Кровоснабжение щитовидной железы осуществляют парные верхние (отходящие от наружной сонной артерии) и нижние (отходящие от тиреоцервикального ствола) щитовидные артерии. Пятая непарная щитовидная артерия (*a. thyreoidea ima*), отходящая непосредственно от аорты или примерно у 2% лиц от безымянной артерии (*a. innominate*), проходит через перешеек и заменяет отсутствующие нижние артерии.

Отток крови осуществляется через 3 пары вен: верхние, средние и нижние щитовидные вены. Верхние и средние щитовидные вены впадают во внутренние яремные вены, в то время как нижняя пара впадает в безымянные вены. Оба возвратных гортанных нерва являются ветвями блуждающих нервов и входят в гортань на уровне крикотиреоидного хряща, позади крикотиреоидной мышцы. Левый возвратный гортанный нерв огибает связку артериального протока (*ligamentum arteriosum*) и поднимается к гортани в трахеопищеводной борозде. Правый возвратный нерв огибает подключичную артерию, проходит на уровне ключицы 1–2 см по направлению к трахеопищеводной

борозде и входит в гортань. Верхние гортанные нервы также являются ветвями соответствующих блуждающих нервов и разделяются на внутренние (иннервирующие гортань) и наружные (иннервирующие крикотиреоидные мышцы) ветви. Описание эмбриологии и анатомии околощитовидных желез представлено в следующем разделе.

Перед обсуждением показаний к тиреоидэктомии необходимо дать четкие определения различным видам операций на щитовидной железе. Описание этих терминов представлено в табл. 27.1. Необходимо отметить, что нодулэктомия[1] выполняется редко, и большинство хирургов согласны, что «минимальной» резекцией является удаление одной доли[2].

Таблица 27.1. Определение вариантов резекции щитовидной железы

Название операции	Краткое описание
Нодулэктомия или люмпэктомия (энуклеация узла)	Удаление узла с минимальным количеством окружающей здоровой ткани
Частичная тиреоидэктомия (частичная резекция доли щ. ж.)	Удаление узла со значительным количеством окружающей здоровой ткани
Субтотальная тиреоидэктомия (субтотальная резекция щ. ж.)	Удаление с обеих сторон более чем 50% объема каждой доли и перешейка
Лобэктомия или гемитиреоидэктомия	Полное удаление одной доли и перешейка
Предельно субтотальная тиреоидэктомия (предельно субтотальная резекция щ. ж.)	Полное удаление одной доли и перешейка, удаление второй доли с оставлением 1 г (1 см) тиреоидной ткани *(около связки Бери)*
Тотальная тиреоидэктомия	Полное удаление обеих долей, перешейка и пирамидальной доли

[1] Синоним — энуклеация узла (чаще встречается в отечественной литературе).

[2] Синоним — тиреоидная лобэктомия, гемитиреоидэктомия, экстирпация одной доли.

ПОКАЗАНИЯ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ

АНОМАЛИИ РАЗВИТИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Остатки язычно-щитовидного протока могут становиться клинически значимыми при формировании кист, абсцессов и фистул. Риск развития рака щитовидной железы среди кист язычно-щитовидного протока имеется в 1% случаев. Наиболее часто развиваются папиллярные карциномы, однако могут быть и карциномы из сквамозных клеток. Медуллярный рак щитовидной железы в этом месте не встречается.

Лечение состоит в проведении операции Систранка, при которой производится полное иссечение кисты и протока до слепого отверстия. Так как проток может проходить впереди, или позади, или через подъязычную кость, также проводится резекция средней части подъязычной кости. Операция может быть показана в тех случаях, когда расположенная у корня языка увеличенная тиреоидная ткань будет провоцировать удушье, дисфагию, затруднение дыхания и кровотечения. До выполнения резекции необходимо выполнить тщательное обследование для выявления функционально активной тиреоидной ткани другой локализации, для чего обычно проводится сканирование.

ГИПЕРТИРЕОЗ

Гипертиреоз развивается в результате повышения продукции тиреоидных гормонов или выброса запаса тиреоидных гормонов вследствие повреждения щитовидной железы (тиреоидиты). Это принципиальное различие, так как повышение продукции гормонов сопровождается увеличением захвата радиоактивного йода (РЙ), в то время как тиреоидиты ассоциируются с нормальным или сниженным захватом РЙ. Наиболее частыми причинами гипертиреоза являются диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса), токсический многоузловой зоб, или тиреотоксическая аденома (болезнь Пламмера), и во всех этих случаях наблюдается повышение захвата РЙ. Более редкими причинами гипертиреоза с повышением захвата РЙ являются ТТГ-секретирующие опухоли гипофиза и пузырный занос. Причинами гипертиреоза без повышения захвата РЙ могут быть подострые тиреоидиты, избыточный прием медикаментозных

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

препаратов тиреоидных гормонов, тератома яичника (*struma ovarii*) и тиреоид-продуцирующие метастазы рака щитовидной железы. Эти состояния сопровождаются обычными симптомами и признаками гипертиреоза, однако при них не бывает таких экстратиреоидных проявлений болезни Грейвса, как эндокринная офтальмопатия, претибиальная микседема и тиреоидная акропатия.

Диагностические тесты

Для гипертиреоза характерно подавление ТТГ при повышенных концентрациях свободного Т4. Если содержание свободного Т4 в пределах нормальных значений, необходимо измерить содержание свободного Т3, так как часто на ранних стадиях заболевания отмечается повышение именно этого гормона. Как уже было упомянуто выше, необходимо определять захват радиоактивного йода щитовидной железой для дифференциальной диагностики различных форм гипертиреоза. Примерно у 90% пациентов с болезнью Грейвса определяется повышение концентраций тиреоид-стимулирующих антител или иммуноглобулинов (тиреоид-стимулирующих иммуноглобулинов).

Тактика лечения гипертиреоза

Гипертиреоз можно лечить медикаментозно, однако после прекращения медикаментозной терапии часто наблюдаются рецидивы заболевания. Для пациентов Северной Америки старше 30 лет основным методом лечения является аблация щитовидной железы радиоактивным йодом. Обычно требуется доза 8–12 mCi йода[131], принимаемого перорально. Однако этот метод характеризуется продолжительным периодом ожидания до наступления эффекта, а также небольшим повышением риска развития доброкачественных и злокачественных новообразований щитовидной железы, гиперпаратиреоза, ухудшения течения эндокринной офтальмопатии (особенно у курящих) и неизбежным гипотиреозом (3% в год после первого года лечения, независимо от дозы). Более того, только 50% пациентов, пролеченных радиоактивным йодом, достигают эутиреоза через 6 мес. после лечения. Этот метод противопоказан беременным женщинам, с осторожностью должен применяться у детей и не должен применяться у женщин, которые хотели бы иметь детей в течение года после проведения лечения. Хирургическое лечение позволяет преодолеть многие из проблем, связанных с лечением радиоактивным йодом, и достигнуть быстрого контроля над гипертиреозом при минимальных побочных эффектах в руках опытных специалистов.

Абсолютными показаниями к оперативному лечению у больных с болезнью Грейвса являются подозрение на рак или подтвержденный биопсией рак щитовидной железы, симптомы локальной компрессии, отказ от радиойодтерапии (РЙТ) или высокий риск развития рецидива после РЙТ. Кандидатами для проведения хирургического лечения являются женщины, забеременевшие на фоне медикаментозного лечения антитиреоидными препаратами[1] или с развившимися побочными эффектами такого лечения во время беременности, а также дети. Относительными показаниями для оперативного лечения являются необходимость достижения быстрой компенсации заболевания, низкая комплаентность пациентов, тяжелая офтальмопатия, зоб очень больших размеров или низкий захват радиоактивного йода.

Предоперационная подготовка

Пациенты обычно получают антитиреоидные препараты с целью достижения эутиреоза и снижения риска тиреотоксического криза. Наиболее часто используемыми препаратами являются пропилтиоурацил (100–200 мг 3 раза в день) или метимазол (10–20 мг 3 раза в день), которые необходимо принимать до дня операции. В случаях развития агранулоцитоза оперативное вмешательство необходимо отложить до тех пор, пока число гранулоцитов не достигнет 1000 кл/мкл. Дополнительно пациенты часто получают пропранолол (10–40 мг 4 раза в день) для снижения активации адренергической системы в ответ на гипертиреоз. Относительно высокие дозы препарата могут быть обусловлены повышением их катаболизма. За 10 дней до операции начинают также прием раствора Люголя (йод и калия йодид) или насыщенного раствора калия йодида (3 капли 2 раза в день) для снижения васкуляризации щитовидной железы и снижения риска тиреотоксического криза.[2]

Объем хирургического вмешательства

Объем хирургического вмешательства может быть различным и зависит от многих факторов.

[1] Подразумевается, что во 2-м триместре операция может быть проведена, если она необходима. — *Прим. ред.*

[2] Тактика использования йодидов перед операцией (пламерунг) в настоящее время используется редко. — *Прим. переводчика.*

В случаях, когда были тяжелые побочные явления при лечении антитиреоидными препаратами, когда необходимо избежать риска рецидива заболевания, а также, когда имеется сопутствующая карцинома или выраженная эндокринная офтальмопатия, показано выполнять тотальную или предельно субтотальную резекцию щитовидной железы. Однако тотальная резекция щитовидной железы приводит к необратимому гипотиреозу и имеет больший потенциальный риск осложнений по сравнению с меньшим объемом оперативного вмешательства. Таким образом, процедура для лечения болезни Грейвса, которую традиционно предпочитают большинство хирургов, представляет собой субтотальную резекцию щитовидной железы[1]. Есть 2 варианта успешного и безопасного проведения операции: 1) резекция обеих долей; 2) удаление полностью одной доли и перешейка и субтотальная резекция доли с противоположной стороны (операция Хартли–Дунхилла). Обычно оставляют ткань по задней поверхности левой доли, операция приводит к быстрому регрессу симптомов тиреотоксикоза, если достигнуть эутиреоидное состояние. Достаточно трудно определить, какой объем остаточной ткани щитовидной железы является адекватным остатком для поддержания эутиреоза, однако большинство хирургов считают, что для взрослых пациентов достаточным является 4–7 г тиреоидной ткани. Частота развития послеоперационного гипотиреоза варьирует и напрямую зависит от величины остатка тиреоидной ткани, титра антитиреоидных антител, и оценки гипотиреоза — учитывают субклинический или только явный гипотиреоз. Тиреоидный остаток менее 4 г ассоциируется с риском развития послеоперационного гипотиреоза более 50%, и остаток более 8 г — с риском рецидива гипертиреоза более 15%. При субтотальной резекции щитовидной железы рецидивы заболевания встречаются в 1,2–16,2% случаев, и при этом рецидив заболевания может наблюдаться через много лет после операции на щитовидной железе. Поэтому многие хирурги считают главной целью оперативного лечения болезни Грейвса не достижение эутиреоза, а предотвращение рецидивов заболевания. Это постепенно привело к тому, что для пациентов с этим заболеванием оптимальным объемом оперативного вмешательства постепенно стала тотальная или предельно субтотальная резекция щитовидной железы.

Пациенты с рецидивом гипертиреоза после хирургического вмешательства обычно получают лечение радиоактивным йодом. Тактика лечения пациентов с токсическим многоузловым зобом не отличается от тактики лечения болезни Грейвса. Для пациентов с тиреотоксической аденомой размером более 3 см методом выбора лечения является удаление одной доли щитовидной железы. Пациентам с меньшим размером «горячего» узла можно провести энуклеацию образования или аблацию РЙ.

ТИРЕОИДИТЫ

Тиреоидиты, поражение тиреоидной ткани воспалительного характера, обычно классифицируют как острые, подострые и хронические. Диагноз острого гнойного тиреоидита ставится на основании цитологической картины биоптата, полученного при аспирационной биопсии щитовидной железы, окрашивания мазка по Грамму, посева содержимого на стерильность и чувствительность к антибиотикам; лечение включает вскрытие гнойного очага щитовидной железы, дренирование и антибиотикотерапию. Резекция щитовидной железы при остром гнойном тиреоидите проводится только при наличии узлов в щитовидной железе, подозрительных на рак, симптомов локальной компрессии, или персистирующей инфекции. Рецидивирующий гнойный тиреоидит часто является следствием свища пириформного синуса. Для предотвращения рецидивов необходимо удалять всю щитовидную железу. Подострый и хронический тиреоидиты обычно лечатся медикаментозно, хирургическое вмешательство может быть необходимо при рецидивирующем течении или симптомах локальной компрессии.

ЗОБ (НЕТОКСИЧЕСКИЙ)

Зоб может быть диффузный, с одним узлом (узловой) или многоузловой. Тиреоидэктомия показана в следующих случаях: если имеется увеличение объема щитовидной железы несмотря на супрессивную терапию препаратами тиреоидных гормонов; если имеются симптомы сдавления (дисфагия, хрипота, удушье, положительный симптом Пембертона — расширение вен шеи и покраснение лица при поднятии рук); если узлы являются подозрительными на рак при проведении ультразвукового исследования и по результатам биопсии. Относительным показанием к хирургическому вмешательству является зоб со значительным

[1] В настоящее время при болезни Грейвса предпочтение отдают тотальной или предельно субтотальной резекции щитовидной железы. — *Прим. переводчика.*

(более 50% от общего объема щитовидной железы) загрудинным компонентом. При многоузловом зобе отдается предпочтение субтотальной резекции щитовидной железы[1].

Доля щитовидной железы, в которой имеется узел наибольших размеров, удаляется полностью, и выполняется субтотальная резекция другой доли.

УЗЛЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Солитарные тиреоидные узлы обнаруживаются примерно у 4% населения Северной Америки. Тем не менее частота рака щитовидной железы существенно ниже (примерно 40 пациентов на 1 миллион населения), поэтому принципиально важно определить, какие узлы требуют хирургического удаления. Отмечается бо́льший риск наличия злокачественных узлов, если у пациента имеются: облучение головы и шеи в анамнезе (6,5–3000 рад на область щитовидной железы), рак щитовидной железы в анамнезе, а также отягощенный семейный анамнез по раку щитовидной железы, синдром Коудена или синдром множественных эндокринных неоплазий 2-го типа (МЭН II). Другими отличительными особенностями, предполагающими наличие рака щитовидной железы, являются мужской пол; очень молодой (моложе 20 лет) или очень пожилой (более 70 лет) возраст; единичный «холодный» узел солидного (или смешанного солидно-кистозного) строения, плотной структуры; узел с микрокальцинатами или неровными краями по данным УЗИ; наличие пальпируемых лимфоузлов или паралича голосовых связок с одной стороны и данные тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ), предполагающие или подтверждающие наличие рака. Среди лиц с облучением головы и шеи в анамнезе или семейным анамнезом рака щитовидной железы частота тиреоидного рака составляет 40%. Рак выявляется в 60% случаев в самом подозрительном узле и в 40% случаях в других узлах.

Диагностические тесты

Пациентам с узлами в щитовидной железе необходимо проводить определение концентрации ТТГ и выполнять ТАБ. Если по данным ТАБ предполагается наличие фолликулярного образования, а также если содержание ТТГ подавлено или находится на нижней границе нормальных значений, показано проведение сканирования для исключения «горячего» узла.

Тактика ведения

Если у пациента имеются какие-либо факторы, перечисленные выше, показано удаление тиреоидных узлов, при этом минимальным объемом оперативного вмешательства будет удаление одной доли и перешейка. Если результаты ТАБ подтверждают наличие злокачественного процесса, должна быть выполнена тиреоидэктомия. Пациенты, у которых имеются доброкачественные узлы по данным ТАБ, могут наблюдаться и получать супрессивную терапию экзогенным тироксином, операция показана в том случае, если — несмотря на лечение — продолжается увеличение размеров узлов[2].

РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Злокачественные опухоли щитовидной железы включают дифференцированные формы рака (обычно происходящие из фолликулярных клеток), медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ), недифференцированный или анапластический рак, другие редкие опухоли, такие как лимфома, карцинома из сквамозных клеток, саркома, тератома, плазмоцитома, параганглиома, и метастазы в щитовидную железу рака другой локализации (меланома, рак молочной железы, почек, легких или других органов головы и шеи).

1. Дифференцированный рак щитовидной железы

К дифференцированным формам рака щитовидной железы относятся папиллярный рак, фолликулярный вариант папиллярного рака, фолликулярный рак и опухоль из клеток Гюртле. Карцинома из клеток Гюртле рядом исследователей считается подтипом фолликулярной карциномы, а другими учеными рассматривается как уникальная дифференцированная неоплазия из клеток фолликулярного происхождения.

Характеристика этих видов опухолей представлена в табл. 27.2. Биологические свойства фолликулярного варианта папиллярной карциномы и собственно папиллярной карциномы существенно не различаются. Диагноз злокачественной фолликулярной и Гюртле-клеточной опухоли становится на основании инвазии в кровеносные сосуды, капсулу узла, в лимфатические узлы или при наличии отдаленных метастазов. При наследственных немедуллярных раках щитовидной железы, особенно когда поражены 2 родственника и более, наблюдается более агрессивное течение заболевания, чем при спорадических случаях.

[1] По современным представлениям предпочтение и в этих случаях отдается предельно субтотальной резекции щитовидной железы. — *Прим. переводчика.*

[2] В настоящее время супрессивная терапия тиреоидными гормонами не используется для лечения узлового коллоидного зоба. — *Прим. переводчика.*

Таблица 27.2. Характеристика дифференцированных раков щитовидной железы

Признак	Папиллярный	Фолликулярный	Гюртле
Частота	80%	10–20%	3–5%
Возрастная группа (годы)	20–30	40–50	50–60
Мультицентрический рост	85%	10%	30%
Метастазы в лимфоузлы	30–40%	10%	25%
Отдаленные метастазы	2–14%	33%	15%
Захват РЙ	70%	80%	10%
Прогноз (10-летняя выживаемость)	95%	85%	65%

Хирургическое лечение

При оккультных (минимальных, т.е. < 1 см) папиллярных карциномах отмечается прекрасный прогноз, и адекватным объемом оперативного вмешательства является удаление пораженной доли. У пациентов с тиреоидным раком высокого риска (определяемого по классификациям AGES, AMES или TNM, см. табл. 27.3, 27.4, и 27.5) или с двусторонним поражением щитовидной железы предпочтительно проводить тотальную или предельно субтотальную резекцию щитовидной железы. По поводу объема оперативного вмешательства при дифференцированном раке щитовидной железы низкого риска ведутся многочисленные споры.

Сторонники тотальной тиреоидэктомии утверждают, что этот объем оправдан по следующим причинам: (1) можно будет использовать лечение РЙ для лечения рецидива или метастазов; (2) определение содержания тиреоглобулина в сыворотке крови станет чувствительным индикатором рецидива заболевания; (3) уменьшается риск оккультного рака в контрлатеральной доле и снижается риск рецидива; (4) снижается на 1% риск прогрессии в недифференцированный рак; (5) улучшается выживаемость пациентов с опухолями размером более 1,5 см в диаметре; и наконец, (6) снижается риск повторной операции в случае метастазов в центральные лимфоузы шеи. С другой стороны, те, кто предпочитают удаление одной доли, говорят, что: (1) тотальная тиреоидэктомия ассоциирована с более высоким риском осложнений и 50% локальных рецидивов могут быть вылечены оперативным путем; (2) рецидивы в области щитовидной железы встречаются менее чем в 5% случаев; (3) мультицентрическое поражение щитовидной железы клинические незначимо; (4) у пациентов с опухолями низкого риска и перенесших удаление доли имеется прекрасный прогноз.

Данные ретроспективного исследования показывают, что вероятность рецидива для пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы низкого риска составляет 10% и общий уровень смертности составляет примерно 4% за 10–20 лет. Однако от тиреоидного рака умирают 33–50% пациентов с рецидивами заболевания. Эти данные также свидетельствуют, что тотальная или предельно субтотальная резекция щитовидной железы приводит к снижению риска рецидивов и улучшает

Таблица 27.3. Классификация AGES для определения пациентов высокого риска[1]

Признак	Описание
Возраст	Женщины старше 50 лет Мужчины старше 40 лет
Стадия	Низкодифференцированные Фиброзная струма Инсулярные, мукоидные варианты клеток
Распространение	Инвазия в окружающие ткани или отдаленные метастазы
Размер	Максимальный размер опухоли более 4 см

[1] Перепечатано с разрешения из *Clark O.H.* Papillary thyroid carcinoma: Rationale for total thyroidectomy. In: Textbook of Endocrine Surgery. Clark O.H., Duh Q.Y. (editors). Saunders, 1997.

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

Таблица 27.4. Классификация AMES для определения пациентов высокого риска

Признак	Описание
Возраст	Женщины старше 50 лет Мужчины старше 40 лет
Метастазы	Отдаленные метастазы
Распространение	Инвазия в окружающие ткани
Размер	Более 5 см

Таблица 27.5. Классификация TNM[1] для определения стадии процесса при фолликулярном или папиллярном раке щитовидной железы[2,3]

Фолликулярный или папиллярный			
Возраст до 45 лет			
Стадия I	Любая T	Любой N	M0
Стадия II	Любая T	Любая T	M1
Возраст старше 45 лет			
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия III	T3	N0	M0
	T1	N1a	M0
	T2	N1a	M0
	T3	N1a	M0
Стадия IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T1	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
	T4a	N1b	M0
Стадия 4B	T4b	Любой N	M0
Стадия IVC	Любая T	Любой N	M1

[1] TNM = tumor (T — опухоль); node (N — лимфоузел); metastases (M — метастазы).

[2] Для папиллярного или фолликулярного, медуллярного, и анапластического (недифференцированного) рака щитовидной железы рекомендуется отдельная группировка стадий.

[3] Перепечатано с разрешения из материалов Американского объединенного комитета по раку: *AJCC Cancer Stading Manual*, 6th ed. Greene F.L. et al. (editors). Springer, 2002.

См. табл. 8.13 для определений.

выживаемость. Так как наиболее важную информацию относительно риска рецидивов можно получить только после операции, авторы рекомендуют выполнять всем пациентам максимальный объем оперативного вмешательства, и при этом стремиться к тому, чтобы частота послеоперационных осложнений была низкой (< 2%), т.е. не превышала частоту осложнений при меньших объемах хирургического лечения.

До операции обычно невозможно отличить фолликулярную и Гюртле-клеточную аденому от карциномы. Если во время операции нет очевидных признаков злокачественности (лимфоаденопатии или экстратиреоидной инвазии), обычно выполняется удаление одной доли, так как более чем в 80% случаев эти опухоли являются доброкачественными. Если окончательное морфологическое заключение подтверждает рак, обычно рекомендуется выполнение тиреоидэктомии, за исключением пациентов с минимальной инвазией опухоли.

Лечение после операции

Длительные когортные исследования, проводимые Mazzaferri и Jhiang, продемонстрировали, что проведение РЙТ в послеоперационном периоде снижает риск рецидивов и приводит к улучшению выживаемости даже у пациентов с раком щитовидной железы низкого риска. Таким образом, большинство — но не все — экспертов проводят после операции курс РЙТ всем пациентам с неоплазиями щитовидной железы, кроме случаев оккультных и минимально инвазивных раков. Прием препаратов тироксина важен не только для замещения тиреоидных гормонов, но и для подавления содержания ТТГ (до 0,1 мкЕ/л при низком риске рецидива, менее 0,1 мкЕ/л при высоком риске рецидива) для исключения стимуляции роста клеток рака щитовидной железы.

2. Медуллярный рак щитовидной железы

Эти опухоли составляют около 7% от всех злокачественных новообразований щитовидной железы, однако среди случаев смерти от тиреоидного рака насчитывают примерно 17%. Опухоль формируется из парафолликулярных С-клеток щитовидной железы, которые происходят из нервного гребешка и секретируют кальцитонин. Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) чаще бывает спорадическим (75%), но может быть в составе синдромов МЭН IIA, МЭН IIB, а также быть семейным, не связанным с множественными эндокринными неоплазиями. В наследственных случаях опухоли часто двусторонние и мультицентрические (90%). Примерно у 50% пациентов с МРЩЖ в момент постановки диагноза обнаруживаются метастазы в центральные или боковые лимфоузлы шеи. У всех пациентов с медуллярным раком щитовидной железы должен проводиться скрининг феохромоцитомы, гиперпаратиреоза и поиск мутации протоонкогена *RET*.

В плане хирургического лечения, до операции на щитовидной железе в первую очередь необходимо удалить феохромоцитому для исключения интраоперационного критического подъема АД. Методом выбора лечения при данном заболевании является тотальная тиреоидэктомия и двусторонняя центральная лимфаденэктомия, так как опухоль часто имеет мультицентрический рост и не поддается РЙТ. Односторонняя латеральная (боковая) диссекция лимфоузлов шеи рекомендована пациентам с метастазами в центральные лимфоузлы и размерами первичной опухоли более 1,5 см.

3. Недифференцированный (анапластический) рак щитовидной железы

Эти опухоли составляют примерно 1% от всех злокачественных новообразований щитовидной железы и являются наиболее агрессивными. Наиболее часто этот вид рака обнаруживается у пациентов на 7-м десятке жизни. Метастазирование в лимфоузлы начинается рано и встречается часто (84%), равно как и поражение гортани, голосовых связок, возвратного гортанного нерва, пищевода и крупных сосудов вследствие локальной инвазии опухоли. Отдаленные метастазы обнаруживаются примерно у 75% пациентов. Задачи хирургического лечения обычно ограничиваются паллиативным устранением симптомов локальной компрессии и наложением трахеостомы. В небольшом количестве случаев при отсутствии отдаленных метастазов может быть выполнена тотальная или предельно субтотальная резекция щитовидной железы. Обычно рекомендуют курсы облучения и химиотерапии.

4. Лимфома щитовидной железы и метастазы

Большинство лимфом щитовидной железы являются неходжкинскими В-клеточными образованиями и часто развиваются у пациентов с длительно существующими хроническими лимфоцитарными тиреоидитами. Основными методами лечения являются химиотерапия и облучение, тиреоидэктомия и диссекция лимфоузлов проводятся в тех случаях, когда необходимо устранить симптомы сдавления трахеи или у тех пациентов, которые не отвечают на основное лечение. Опухоли почек, легких, молочной железы и меланома иногда метастазируют в щитовидную железу. У некоторых пациентов удаление пораженной щитовидной железы может улучшить выживаемость.

5. Тактика лечения лимфоузлов при раках щитовидной железы

Данные некоторых исследований позволили предположить, что метастазы в регионарные лимфоузлы не оказывают существенного влияния на выживаемость пациентов с папиллярным раком щитовидной железы. Однако большинство этих исследований ретроспективные. По данным других сообщений, когда пациенты были одного возраста и имели пораженные лимфоузлы или инвазивный рост опухоли, частота рецидивов была выше, и прогноз был хуже. Принимая во внимание эти сообщения, можно сказать, что рутинная профилактическая диссекция лимфоузлов не показана пациентам с папиллярным и фолликулярным раком щитовидной железы. Лимфаденэктомия скорее должна проводиться при клинически очевидном поражении лимфоузлов или при изменении их структуры, выявленном при ультрасонографии.

Регионарные лимфоузлы шеи представлены на рис. 27.1. Если имеется поражение центральных лимфоузлов (расположенные медиально по отношению к каротидному сосудисто-сонному пучку), их удаляют во время выполнения тиреоидэктомии. Для удаления увеличенных или аномальных лимфоузлов латеральных (II, III, IV и V) треугольников шеи проводят модифицированную радикальную одностороннюю шейную лимфаденэктомию, при которой иссекают всю жировую и лимфоидную ткань, сохраняя внутреннюю яремную вену, нервы и грудино-ключично-сосцевидную мышцу. Выполнение профилактической лимфаденэктомии рекомендуется при низкодифферецированном и медуллярном раках щитовидной железы, так как в этих случаях плохой прогноз и обычно не определяется захват РЙ. При очаге медуллярного рака щитовидной железы размером более 1,5 см и при поражении центральных шейных лимфоузлов рекомендуется выполнение профилактической модифицированной радикальной односторонней или двусторонней шейной лимфаденэктомии. При

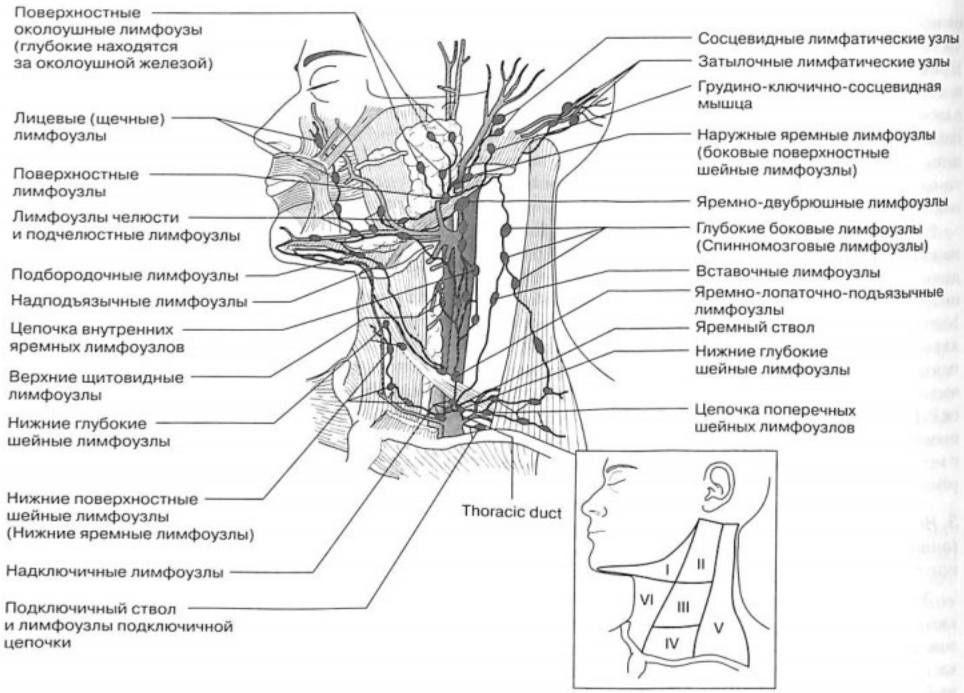


Рис. 27.1. Регионарные лимфоузлы шеи. I – подчелюстные; II, II, IV – верхние, средние и нижные яремные лимфоузлы; V – лимфоузлы нижнего треугольника; VI – центральные лимфоузлы. (Перепечатано с разрешения из *Rosen B.J., Clark O.H.:* Neck masses. In: Wilmore D.W. et al. [editors]: ACS Surgery – Principles and Practice. WebMD Corporation, 2002.)

медуллярном раке щитовидной железы часто поражаются контрлатеральные лимфоузлы. Так как раки щитовидной железы редко метастазируют в лимфоузлы I бокового треугольника шеи, их не удаляют при выполнении обычной радикальной шейной лимфаденэктомии.

6. Рецидивы и метастазы рака щитовидной железы

У пациентов, перенесших тотальное удаление щитовидной железы и аблацию радиоактивным йодом, содержание тиреоглобулина в крови обычно не определяется. Повышение содержания тиреоглобулина > 2 нг/мл в отсутствие антитиреоидных антител является показателем рецидива или персистирования заболевания. Таким пациентам необходимо проводить ультразвуковое исследование шеи, компьютерную томографию (КТ) или магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов шеи. Обычно пациентам с многоузловым поражением (размер узлов > 1 см в диаметре) рекомендуют проводить хирургическую экстирпацию щитовидной железы с последующим курсом радиоактивного йода и супрессивной терапией тиреоидными гормонами для подавления ТТГ. Рак щитовидной железы может метастазировать в легкие, кости, печень и головной мозг. Микроскопические метастазы в легкие лечатся радиоактивным йодом, а макроскопические метастазы подлежат хирургическому удалению. Если захват радиоактивного йода опухолью снижен или отсутствует, при локальной инвазии или рецидивах заболевания, в неоперабельных случаях и при костных метастазах проводят наружное облучение.

ВЫПОЛНЕНИЕ ТИРЕОИДЭКТОМИИ

Выполняется разрез длиной 4 или 5 см по ходу или параллельно натуральной кожной складки на 1 см ниже крикоидного хряща (рис. 27.2, *А*). Затем проводят разрез подкожно-жирового слоя и платизмы и отсепаровывают кверху верхний кожный лоскут (рис. 27.2, *Б*), претиреоидные мышцы разделяются по средней линии от щитовидного хряща до рукоятки грудины. Выделение щитовидной железы начинают с визуализации пирамидальной доли и паратрахеальных лимфоузлов, после чего вскрывают фасцию над перешейком. Затем освобождают трахею сразу ниже перешейка. Тиротимические связки и нижние тиреоидные вены перевязывают и пересекают. В первую очередь проводят ревизию той доли, где есть наибольшие или подозрительные узловые образования. В случае отсутствия данных за рак щитовидной железы или возможного выполнения гемитиреоидэктомии рассекают перешеек. Тупым путем производится отделение тканей, прилежащих к латеральной поверхности доли щитовидной железы, и перевязывают и пересекают средние щитовидные вены (рис. 27.2, *В*). Сосуды верхнего полюса индивидуально перевязывают и пересекают близко к щитовидной железе для уменьшения риска травматизации наружной ветви верхнего гортанного нерва (рис. 27.2, *Г*). На уровне крикоидного хряща выделяют возвратный гортанный нерв и верхнюю околощитовидную железу. Как только это выполнено, рассекают связку Берри (рис. 27.2, *Д*), и щитовидная железа острым путем отделяется от трахеи. При тотальной тиреоидэктомии подобную процедуру повторяют на другой стороне.

Для минимизации инвазивности оперативного вмешательства на щитовидной железе, были предложены другие подходы, такие как видеоассистированные операции и эндоскопическая тиреоидэктомия через аксиллярные разрезы. Эти методы доступны, однако явные преимущества перед традиционным открытым доступом не доказаны и требуют дальнейших исследований.

Осложнения тиреоидэктомии

Общими осложнениями после операции на щитовидной железе являются кровотечения, раневые инфекции и формирование келоидного рубца. К специфическим осложнениям относятся повреждение возвратного гортанного нерва (< 1%) или наружной ветви верхнего гортанного нерва, транзиторная гипокальциемия (1,6–50%), постоянная гипокальциемия (< 2% для тиреоидэктомии) и повреждение окружающих структур, таких как пищевод, крупные сосуды (сонная артерия, внутренняя яремная вена), шейный отдел симпатического ствола.

ОКОЛОЩИТОВИДНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

ЭМБРИОЛОГИЯ И АНАТОМИЯ

Примерно на 4-й неделе гестации у человеческого эмбриона формируется пять пар фарингеальных карманов эндодермального происхождения. Нижние околощитовидные железы происходят из третьей пары жаберных карманов (как и тимус), в то время как верхние железы формируются из четвертой пары. Примерно 85% околощитовидных желез обнаруживаются на расстоянии 1 см от места пересечения возвратного гортанного нерва и нижней щитовидной артерии. Верхние околощитовидные железы обычно расположены дорзально по отношению к нерву, в то время как нижние железы обычно локализуются вентрально по отношению к нему. Железы могут быть также обнаружены в некоторых нетипичных местах (табл. 27.6). Так как нижние околощитовидные железы больше мигрируют в процессе онтогенеза, они чаще обнаруживаются эктопически. У большинства лиц имеются четыре околощитовидных железы, которые парно располагаются по задней поверхности щитовидной железы. У 22% лиц обнаруживается большее количество околощитовидных желез. Меньшее количество желез встречается у 3–5% лиц. Нормальные околощитовидные железы обычно располагаются в жировой ткани, имеют цвет от золотисто-желтого

Таблица 27.6. Эктопические места расположения околощитовидных желез

Верхние железы	Нижние железы
Трахеопищеводная борозда	Тиротимическая связка
Каротидный сосудисто-нервный пучок	Интратимически
Заднее средостение	Каротидный сосудисто-нервный пучок
Интратиреоидально	Интратиреоидально
	Переднее средостение

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

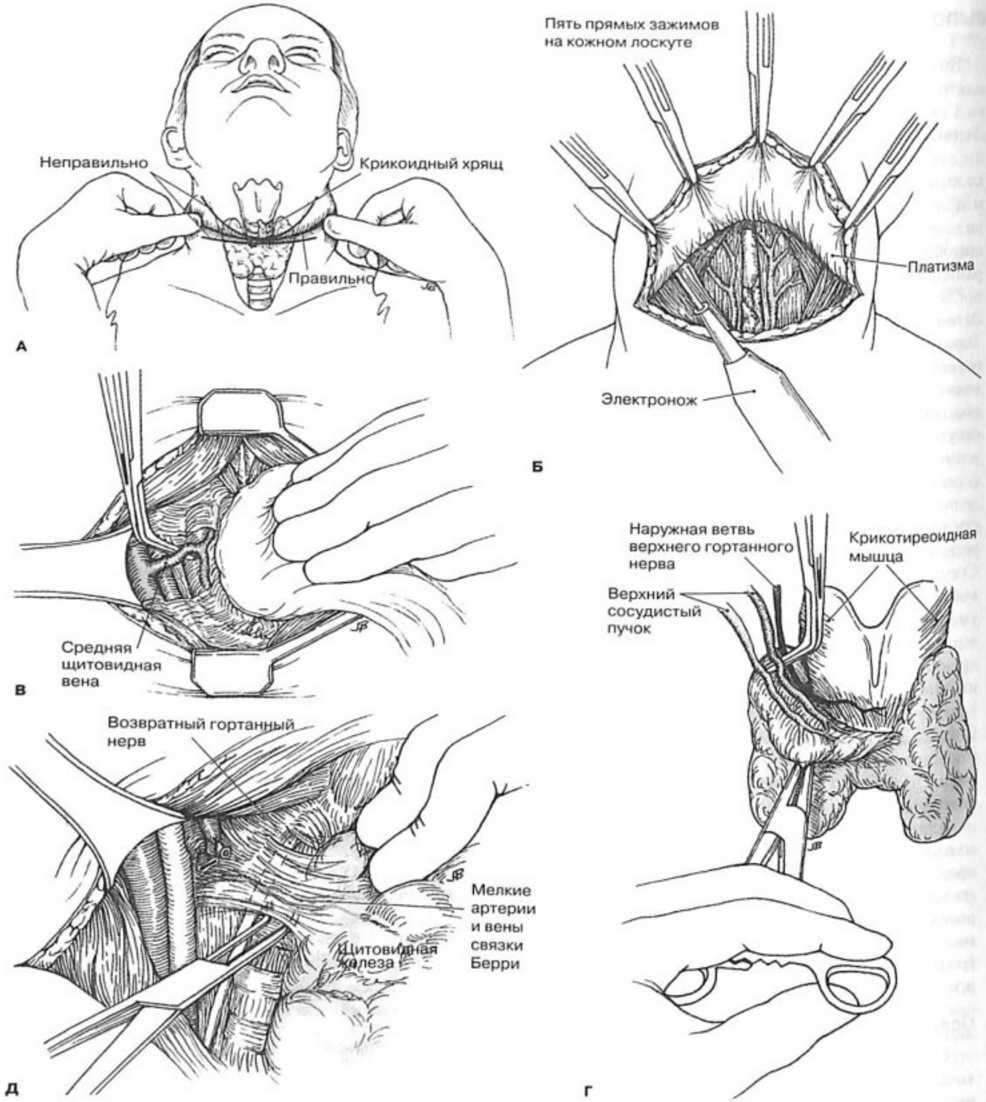


Рис. 27.2. Выполнение тиреоидэктомии. ***А:*** Расположение разреза. ***Б:*** Отсепаровывание верхнего кожного лоскута. ***В:*** Выделение и рассечение средней щитовидной вены. ***Г:*** Выделение и рассечение сосудистого пучка верхнего полюса. ***Д:*** Выделение и рассечение связки Берри

до светло-коричневого и массу примерно 40–50 г. Кровоснабжение околощитовидных желез осуществляется преимущественно через нижние щитовидные артерии, однако верхние щитовидные артерии также могут питать и верхние, и нижние околощитовидные железы.

ПОКАЗАНИЯ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ (ПГПТ)

Это заболевание поражает 1:500 женщин и 1:2000 мужчин. Первичный гиперпаратиреоз является наиболее распространенной причиной гиперкальциемии среди амбулаторных пациентов, и вместе с гиперкальциемией, вызванной костными метастазами, обусловливает большинство (> 90%) случаев повышения кальция в крови. Хотя большинство случаев ПГПТ являются спорадическими, заболевание может также входить в состав наследственных синдромов: МЭН I, МЭН IIA, изолированный семейный гиперпаратиреоз и семейный гиперпаратиреоз в сочетании с опухолями челюсти. ПГПТ является наиболее ранним и наиболее распространенным проявлением синдрома МЭН I, и у 80–100% до возраста 40 лет развивается гиперкальциемия. Причиной синдрома МЭН является герминогенная мутация гена *MENIN*. Среди пациентов с синдромом МЭН IIA, напротив, гиперпаратиреоз развивается только в 20% случаев и обычно протекает не так тяжело. Синдром МЭН IIA возникает вследствие мутации протоонкогена *RET*. В спорадических случаях, в 85% случаев причиной гиперпаратиреоза является единичная увеличенная околощитовидная железа (аденома), в 11% случаев встречается множественное увеличение околощитовидных желез (гиперплазия), в 3% случаях — аденомы в двух околощитовидных железах, в 1% — паратиреоидная карцинома. Паратиреоидную карциному можно заподозрить в случае короткого анамнеза, значительного повышения содержания кальция в крови и пальпирующейся околощитовидной железы. При наследственных формах заболеваний гиперпаратиреоз часто ассоциируется с множественным поражением околощитовидных желез и более высоким риском рецидива или персистирования заболевания. Семейный гиперпаратиреоз в сочетании с опухолями челюсти ассоциирован с более высоким риском развития паратиреоидной карциномы.

Классическими симптомами ПГПТ являются боли в костях, камни в почках, боли в животе, психические отклонения и выраженная слабость. Кроме того, могут быть полиурия, никтурия, полидипсия, запоры, боли и судороги в мышцах. При этом заболевании могут также встречаться гипертензия, остеопения и остеопороз, подагра и псевдоподагра, язвенная болезнь желудка и панкреатит.

Диагностические тесты

Другие причины гиперкальциемии могут быть исключены при тщательном сборе анамнеза заболевания и осмотре. Лабораторные тесты, которые могут помочь поставить диагноз, приведены в табл. 27.7. ПГПТ характеризуется гиперкальциемией (95%), гипофосфатемией (50%), гиперхлоремией (30%), соотношением концентраций хлорида к фосфору ≥ 33 (95%), повышением содержания кальция в суточной моче и высоким или крайне высоким содержанием интактного паратгормона (ПТГ). Повышение концентрации щелочной фосфатазы указывает на вовлечение в патологический процесс костей (фиброзно-кистозный остеит). Для того чтобы исключить семейную доброкачественную гипокальциурическую гиперкальциемию, обычно проводят сбор суточной мочи. Семейная доброкачественная гипокальциурическая гиперкальциемия (СДГГ) — наследственное заболевание, которое возникает вследствие мутации гена кальциевых рецепторов (*CASR*) и характеризуется низкой (< 50 мг) суточной экскрецией кальция. Дополнительным дифференциальным тестом является определение соотношения кальция в сыворотке крови к клиренсу креатинина: у пациентов с СДГГ

Таблица 27.7. Диагностические исследования при первичном гиперпаратиреозе

Исследование	Результат
Исследования крови	
Кальций	Повышен
Фосфор	Понижен
Интактный ПТГ	Повышен или неадекватно нормальный
Соотношение хлорид/фосфор	> 33
Щелочная фосфатаза	Повышена или нормальная
Содержание кальция в суточной моче	Повышено или нормальное

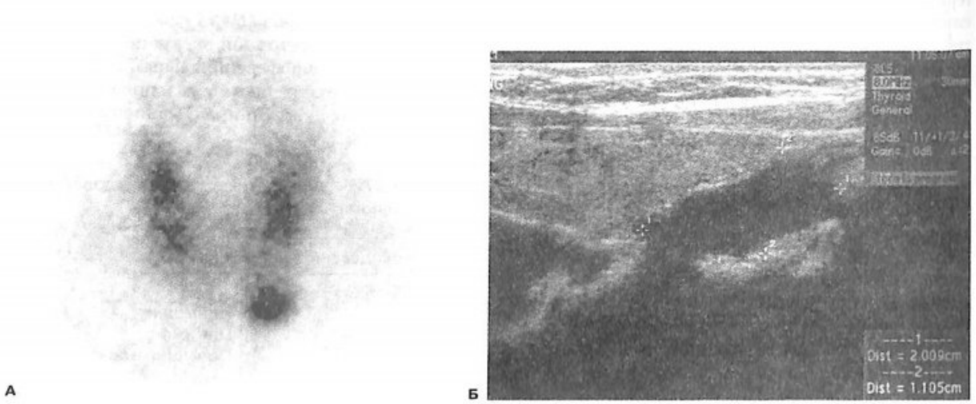
этот показатель составляет менее 0,01, в то время как у пациентов с ПГПТ обычно превышает 0,02.

Локализацию околощитовидных опухолей обычно определяют при помощи неинвазивных методов: сканирования с Tc-99m (рис. 27.3, *А*) и ультразвукового исследования (рис. 27.3, *Б*). В случаях рецидива или персистирования заболевания для определения местонахождения околощитовидной железы проводят МРТ и инвазивные исследования — высокоселективная венозная катетеризация с определением ПТГ, тонкоигольная аспирационная биопсия предполагаемой околощитовидной железы, артериография. Обязательность применения неинвазивных методов исследования при начальном обследовании является спорной; тем не менее большинство хирургов согласны, что эти методы, как и минимально инвазивные методики, необходимы при рецидивах заболевания. Чувствительность сканирования с технецием T-99m составляет более 80% при диагностике увеличенных околощитовидных желез, а при использовании совместно с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией этот метод очень информативен при идентификации эктопических опухолей. УЗИ околощитовидных желез часто используется как дополнительный метод диагностики, его чувствительность достигает 75% в специализированных центрах. Важно отметить, что при диагностике одновременного поражения нескольких околощитовидных желез большинство визуализирующих методик имеет более низкую чувствительность. С момента первого использования интраоперационного определения содержания ПТГ в 1993 г., этот метод стал широко применяться для оценки адекватности выполнения резекции околощитовидных желез. Хотя в настоящее время широко применяются предоперационные визуализирующие методики и прицельный хирургический доступ, прежде чем рекомендовать какие-либо методы для каждодневной практики, необходимо получить результаты длительного катамнеза и исследований по фармакоэкономике.

Хирургическое лечение

А. Показания и подготовка к паратиреоидэктомии

Паратиреоидэктомия обычно выполняется пациентам, у которых есть классические клинические проявления и метаболические осложнения ПГПТ. Остается спорным, нужно ли выполнять паратиреоидэктомию пациентам с бессимптомным течением заболевания. Одним из вопросов, который остается нерешенным, является отсутствие консенсуса по поводу того, какой вариант течения заболевания считать бессимптомным. В 1990 г. Национальный институт здоровья (НИЗ) США



А Б

Рис. 27.3. Методики визуализации околощитовидных желез. ***А:*** Изображение сканирования с технетрилом, повышение захвата р/а вещества ниже левой доли щитовидной железы, что предполагает наличие гиперплазированной околощитовидной железы в этом месте. ***Б:*** Визуализация аденомы левой нижней околощитовидной железы (гипоэхогенное по сравнению с тканью щитовидной железы образование) на эхограмме шеи (продольный срез). (Перепечатано с разрешения из *Lal G., Clark O.H.* Thyroid, Parathyroid, and Adrenal. In: Schwartz's Principles of Surgery, 8th ed. McGraw-Hill, 2004.)

провел первую конференцию по этому поводу, которая определила бессимптомное течение ПГПТ как «отсутствие общих симптомов и признаков ПГПТ, включая костные, почечные, гастроинтестинальные и нейромышечные нарушения». В группе таких пациентов с содержанием кальция менее или равным 12 мг/дл рекомендована тактика ведения без операции. Это основано на данных обсервационных исследований, которые показали стабильность содержания кальция, функции почек и отсутствие камнеобразования при длительном наблюдении. Без симптоматики гиперпаратиреоза паратиреоидэктомию можно рекомендовать пациентам моложе 50 лет и другим группам пациентов, которые перечислены в табл. 27.8.

Вторая конференция НИЗ для пересмотра критериев паратиреоидэктомии у пациентов с бессимптомным течением ПГПТ состоялась в 2002 г. Новые рекомендации совпадали во многом с предыдущими, однако появились следующие изменения: паратиреоидэктомию рекомендовали в следующих случаях: при умеренном повышении содержания кальция в сыворотке крови (т. е. если содержание кальция превышало на 1 мг/дл пределы нормальных значений) и при снижении минеральной плотности кости в любой части скелета (запястье, позвонки или бедро) более чем на 2,5 SD согласно T-критерию (а не Z-критерию) (табл. 27.8). Группа экспертов продолжала рекомендовать «остерегаться» использовать нейропсихологические нарушения, сердечно-сосудистые отклонения, менопаузу, гастроинтестинальные симптомы и повышение костных или мочевых маркеров костного обмена в качестве основных показаний к паратиреоидэктомии.

Однако совсем недавние исследования показали, что истинный бессимптомный гиперпаратиреоз встречается редко. Пациенты без классических симптомов заболевания часто предъявляют жалобы на слабость, утомляемость, полиурию, полидипсию, никтурию, боли в костях и суставах, запоры и пр. При оценке качества жизни при помощи всесторонних специфических вопросников (таких как SF-36 или других) у пациентов с гиперпаратиреозом отмечается снижение показателей по сравнению со здоровыми лицами. Более того, после паратиреоидэктомии улучшаются не только классические, но и неспецифические симптомы, описанные выше. К тому же паратиреоидэктомия улучшает выживаемость пациентов (как с симптоматикой, так и без нее), является экономически более оправданной по сравнению с пожизненным наблюдением и проводится успешно у 95% пациентов при минимальном (< 1%) уровне осложнений. Таким образом, наиболее опытные клиницисты рекомендуют проведение паратиреоидэктомии высококвалифицированными хирургами у большинства пациентов, за исключением больных с крайне высоким оперативным риском.

Таблица 27.8. Показания к хирургическому лечению бессимптомного гиперпаратиреоза, принятые на конференции НИЗ в 1990 г.[1]

Критерий	Описание
Кальций крови	>12 мг/дл
Кальций мочи	> 400 мг/24 час
Клиренс креатинина	< 30% от нормального для данной возрастной группы при отсутствии других видимых причин
Минеральная плотность кости	< 2 SD ниже нормальных значений для данного пола и возраста
Возраст	Старше 50 лет
Кальцифилаксия	Накопление кальция в тканях
Рентгенография органов брюшной полости	Наличие камней в почках

[1] Данные из Consensus Development Conference Panel: Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Consensus development conference statement. Ann Intern Med. 1991; 1145: 593.

Б. Выполнение паратиреоидэктомии

На решение вопроса о выборе оптимального лечебного подхода обязательно влияют два момента: является ли заболевание спорадическим или семейным, а также является ли операция первичной или повторной. Необходимо также учитывать наличие конкурентного заболевания щитовидной железы, требующего оперативного лечения. Положение, разрез и разделение тканей выполняются так, как описано выше при тиреоидэктомии. Для идентификации околощитовидных желез важным является наличие «сухого» операционного поля. Средние щитовидные вены перевязывают и пересекают, чтобы можно было медиально отодвинуть долю щитовидной железы. Пространство

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

между каротидным синусом и щитовидной железой разделяют острым и тупым путем, от уровня крикоидного хряща до тимуса, и выделяют возвратные гортанные нервы. В большинстве случаев околощитовидные железы обнаруживаются на расстоянии около 1 см от пересечения нерва и нижней щитовидной артерии — верхние железы обычно располагаются глубже, а нижние железы — более поверхностно или кпереди от нерва. Так как околощитовидные железы часто находятся в жировой ткани, необходимо тщательно исследовать любую жировую дольку в типичном месте расположения околощитовидных желез.

В. Двусторонний подход против одностороннего подхода

Традиционно руки опытного хирурга в 95% случаев находят все 4 околощитовидные железы без предварительных визуализирующих исследований. Последователи одностороннего подхода в качестве преимуществ данного метода указывают на меньшую травматизацию возвратного гортанного нерва, менее выраженную послеоперационную гипокальциемию, более короткий послеоперационный период и раннюю выписку из стационара. Возможным недостатком этого метода является риск пропустить множественные аномально расположенные или эктопические околощитовидные железы.

Большинство хирургов используют односторонний или центральный подход после применения локализующих методик, а также при использовании интраоперационной визуализации и интраоперационного измерения содержания ПТГ. Мы считаем, что два исследования по локализации околощитовидных желез — сканирование с Тс-99m и УЗИ — у пациентов со спорадическим гиперпаратиреозом обнаруживают одно и то же единичное образование, которое в 95% случаев является единственной аномальной железой. У пациентов со спорадическим ПГПТ и определенной в ходе исследований предоперационной локализацией в настоящее время рекомендуется центральная паратиреоидэктомия из разреза 2,5 см с интраоперационным измерением ПТГ. Если содержание ПТГ снижается более чем на 50% в течение 10 минут после удаления пораженной околощитовидной железы, операцию заканчивают. Если нет — измерение концентрации ПТГ повторяют через следующие 10 минут, так как у некоторых пациентов снижение происходит медленно. Двусторонний подход оправдан у пациентов с доказанной семейной формой заболевания, при отрицательных или противоречивых результатах исследований по локализации околощитовидных желез, при вторичном и третичном гиперпаратиреозе, а также при лечении литием в анамнезе. Если во время операции диагностируется рак околощитовидной железы, проводится резекция доли щитовидной железы и регионарных лимфоузлов с этой стороны.

Г. Субтотальная паратиреоидэктомия против тотальной паратиреоидэктомии с аутотрансплантацией

У пациентов с множественным поражением околощитовидных желез может быть выполнена субтотальная паратиреоидэктомия или тотальная паратиреоидэктомия с аутотрансплантацией. В последнем случае 12–20 маленьких фрагментов (1×1 мм) паратиреоидной ткани помещают между мышцами предплечья на недоминантной руке. Место расположения отмечают шелковой лигатурой, и можно легко удалить эти фрагменты, если у пациента развивается гиперкальциемия. Частота рецидивов при субтотальной или тотальной тиреоидэктомии примерно одинакова. Однако отмечено, что в 5% случаев аутотрансплантация паратиреоидной ткани может быть неудачной. Таким образом, субтотальная паратиреоидэктомия является предпочтительной. Наиболее нормальную железу сначала подвергают биопсии, оставляя примерно 50 г ткани (размер нормальной железы); если она выглядит жизнеспособной, остальные железы удаляют. Пациенты, которым выполняется любая из этих операций, должны иметь сохраненные в замороженном виде ткани. Околощитовидные железы обычно не исследуют рутинно при оперативных вмешательствах, только если необходимо определить, имеется нормальная или патологически измененная паратиреоидная ткань. Как и при операциях на щитовидной железе, проводятся видео-ассистированные и эндоскопические аксиллярные доступы, однако их преимущества по сравнению с открытым доступом не доказаны.

ПЕРСИСТИРУЮЩИЙ И РЕЦИДИВНЫЙ ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ

После оперативного вмешательства в 5–10% случаев сохраняется постоянная гиперкальциемия. Рецидив гиперкальциемии встречается редко, чаще наблюдается у пациентов с семейными вариантами

заболевания, и отмечается после определенного периода нормокальциемии (обычно около 6 мес. и более). Наиболее распространенными причинами персистирующего или рецидивного гиперпаратиреоза являются нераспознанная железа в местах обычной или эктопической локализации, недиагностированная гиперплазия, большее число околощитовидных желез, субтотальная резекция опухоли, паратиреоидная карцинома, или паратиромароз (имплантация части опухоли, целостность которой нарушена при удалении). Наиболее часто эктопические околощитовидные железы у пациентов с персистирующим или рецидивным ПГПТ (рис. 27.4) определяются параэзофагально (28%), медиастинально (26%), интратимически (24%), интратиреоидально (11%), в каротидных ножнах (9%) и высоко на шее (2% — «неспустившиеся» железы). Тактика ведения этих пациентов включает подтверждение диагноза — в особенности исключение семейной доброкачественной гиперкальциемии; изучение протокола предыдущей операции и гистологического заключения; проведение визуализирующих методов исследования, которые являются обязательными у данной когорты пациентов. Перед операцией всегда выполняется исследование подвижности голосовых связок. Необходимость повторной операции у пациентов с «мягкими» симптомами заболевания является спорной. Обычно повторно оперируют сначала на шее, но у 1–2% пациентов может потребоваться срединная стернотомия. Рутинно должна проводиться криоконсервация, и избирательно — аутотрансплантация. Обычно в руках опытных хирургов повторная операция является успешной более чем в 90% случаев, однако повторная паратиреоидэктомия обычно ассоциируется с большей частотой осложнений по сравнению с первичным оперативным вмешательством.

ВТОРИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ

Это заболевание наиболее часто встречается у больных с конечными стадиями почечной недостаточности, однако может развиваться и при других состояниях, сопровождающихся гипокальциемией (таких как недостаточность витамина D, идиопатическая гиперкальциурия, гипермагнеземия), а также при длительной терапии препаратами лития.

Показаниями к хирургическому лечения являются повышение содержания продуктов кальция

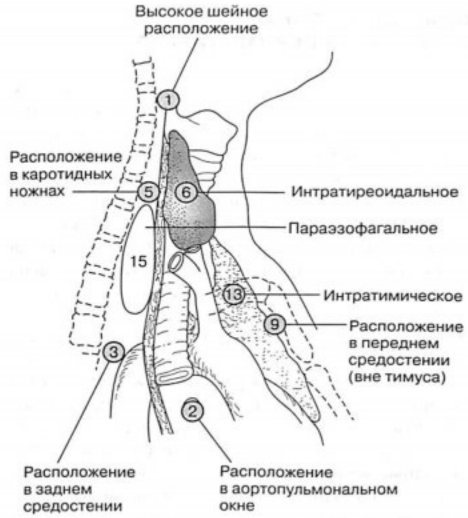


Рис. 27.4. Эктопическая локализация околощитовидных желез, обнаруженная при повторных операциях по поводу рецидива первичного гиперпаратиреоза. Цифры показывают количество желез, обнаруженных в этом месте (n=54). (Перепечатано с разрешения из *Shen W. et al.* Reoperation for persistent or recurrent primary hyperparathyroidism. Arch Surg. 1996; 131: 861. Copyright © 1996 by the American Medical Association.)

и фосфора более 70, ренальная остеодистрофия с или без болей в костях, тяжелый зуд, эктопическая кальцификация мягких тканей и опухолевый кальциноз, содержание кальция более 11 мг/дл в сочетании со значительно повышенными концентрациями ПТГ и кальцифилаксис.

За день до операции пациентам проводится гемодиализ для коррекции электролитных нарушений (особенно концентрации калия). В таких случаях проводят операцию с двух сторон, и выполняют или субтотальную паратиреоидэктомию, оставляя гистологически подтвержденный, хорошо васкуляризированный остаток гиперплазированной околощитовидной железы весом примерно 50–60 мг вдалеке от возвратного нерва; или тотальную паратиреоидэктомию с аутотрансплантацией такого же количества ткани. Одновременно обычно проводят верхнюю тимэктомию, так как в 15% случаев пациентов там может находиться пятая гиперплазированная железа.

ОСОБОЕ СОСТОЯНИЕ: СЕМЕЙНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ

У пациентов с наследственным синдромом МЭН I необходимо проводить лечение гиперпаратиреоза в первую очередь (до лечения других опухолей). Все железы должны быть идентифицированы, эктопические железы необходимо искать в области шеи и верхнего средостения, всем пациентам должна проводиться билатеральная цервикальная тимэктомия из-за частого присутствия карциноида тимической локализации. Может быть выполнена субтотальная (предпочитаемая авторами) или тотальная паратиреоидэктомия, как описано выше. У пациентов с синдромом МЭН IIA должен быть проведен скрининг феохромоцитомы и мутации *RET* до выполнения оперативного вмешательства на щитовидной или околощитовидных железах. Удаляться должны только явно измененные железы, так как имеется риск повреждения околощитовидных желез при выполнении тиреоидэктомии и центральной лимфаденэктомии, кроме того, проявления гиперпаратиреоза у этой группы пациентов не столь агрессивны. Околощитовидные железы нормального вида должны быть помечены, удаленные измененные железы криоконсервированы.

ОСЛОЖНЕНИЯ ОПЕРАЦИЙ НА ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗАХ

Основные осложнения такие же, как и при операциях на щитовидной железе. Специфические осложнения включают повреждение возвратного гортанного нерва, гипомагнеземию и гипокальциемию. Снижение кальция в крови может возникать вследствие подавления функции нормальных желез после удаления аденомы; повреждения паратиреоидного остатка; или синдрома голодных костей, когда идет активный захват кальция и фосфора метаболически активной костной тканью. Предикторами костного голода являются выраженность костного поражения и предоперационные концентрации щелочной фосфатазы, и этот синдром обычно наиболее характерен для пациентов со вторичным гиперпаратиреозом. При гипокальциемии назначают лечение пероральными препаратами кальция и витамина D (кальцитриол 0,25–0,5 мкг дважды в день). Внутривенное введение кальция обычно не требуется, кроме пациентов с фиброзно-кистозным остеитом.

НАДПОЧЕЧНИК

ЭМБРИОЛОГИЯ И АНАТОМИЯ

Надпочечники являются парными железами, расположенными над почками. Надпочечник подразделяется на наружный слой — кору, и внутренний мозговой слой. Кора надпочечника образуется из мезодермальной ткани, расположенной около гонад на адреногенитальном гребешке, примерно на 5-й неделе гестации. Адренокортикальная ткань может определяться в яичниках, семенном канатике и яичках. Мозговой слой надпочечника образуется из неврального гребня, имеющего эктодермальное происхождение.

Каждый надпочечник кровоснабжается тремя артериями: верхняя надпочечниковая (из нижней диафрагмальной артерии), средняя надпочечниковая (из аорты) и нижняя надпочечниковая (из почечной артерии). Эти сосуды распадаются на многие ветви, состоящие из менее 50 артериол. Левая надпочечниковая вена сбрасывает кровь в почечную вену с этой же стороны, в то время как правая надпочечниковая вена впадает в нижнюю полую вену (см. главу 20).

ПОКАЗАНИЯ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ

Это заболевание составляет примерно 1% от числа всех пациентов с артериальной гипертензией и является результатом аденомы (синдром Кона, 75%), гиперплазии надпочечника (24%) или адренокортикального рака (1%). Еще одной редкой причиной гиперальдостеронизма может быть глюкокортикоид-зависимый гиперальдостеронизм. У пациентов с первичным гиперальдостеронизмом наблюдаются артериальная гипертензия (длительная и трудно поддающаяся контролю), мышечная слабость, полидипсия, полиурия, головные боли и общая слабость.

Диагностические тесты

У каждого пациента с артериальной гипертензией и спонтанной гипокалиемией (менее 3,2 ммоль/л) или гипокалиемией на фоне приема диуретиков, несмотря на дополнительный прием препаратов калия, необходимо исключить данное заболевание.

Могут также отмечаться гипернатриемия, алкалоз и гипохлоремия. Подтверждается диагноз повышенным содержанием альдостерона в крови и моче на фоне сниженного содержания ренина. Кроме того, у пациентов не отмечается снижения концентрации альдостерона на фоне натриевой нагрузки. Как только диагноз подтвержден биохимически, очень важно дифференцировать пациентов с односторонней аденомой надпочечника и гиперплазией надпочечников, так как в случае аденомы заболевание практически всегда излечимо (более подробно см. главу 21). Для визуализации опухоли проводят КТ, МРТ, сканирование с йодхолестеролом или селективную венозную катетеризацию для забора крови на альдостерон и кортизол. Наличие опухоли надпочечника размерами от 0,5 до 2 см при неизмененном втором надпочечнике обычно подтверждает диагноз альдостеромы, если имеются соответствующие гормональные и биохимические изменения.

Тактика хирургического лечения

Перед проведением оперативного лечения пациентам назначают препараты калия, ограничение натрия и спиронолактон (антагонист альдостерона). Кроме того, можно назначать амилорид (натрий-сберегающий диуретик), антагонисты кальциевых канальцев и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Наилучшим методом лечения для пациентов с односторонней опухолью является лапароскопическая адреналэктомия. В послеоперационном периоде пациентам может потребоваться введение физиологического раствора, флудрокортизона (50–100 мкг/день) или, редко, глюкокортикоидов, если развивается надпочечниковая недостаточность. После адреналэктомии у 80% пациентов отмечается улучшение профиля АД и у большинства нормализуется содержание калия в крови. Среди пациентов с двусторонней гиперплазией отмечается улучшение после адреналэктомии только в 20–30% случаев, и для проведения операции пациенты могут быть отобраны с помощью селективной катетеризации вен надпочечников с исследованием содержания альдостерона и кортизола. У остальных пациентов предпочтительна медикаментозная терапия спиронолактоном, триамтереном или амилоридом.

ГИПЕРКОРТИЗОЛИЗМ

Независимо от этиологии заболевания синдром Кушинга проявляется комплексом симптомов вследствие гиперсекреции кортизола. К причинам синдрома Кушинга относят АКТГ-секретирующую опухоль гипофиза, которая приводит к формированию двусторонней гиперплазии надпочечников (болезнь Кушинга, 70%); первичную надпочечниковую аденому, гиперплазию или карциному (20%), эктопические АКТГ-секретирующие опухоли (мелкоклеточный рак легкого, раки поджелудочной железы, щитовидной железы, тимуса и других органов — 10%) или экзогенное введение кортикостероидов. У пациентов отмечается прибавка массы тела, мышечная слабость, полиурия, эмоциональная лабильность, лунообразное лицо, акне, гирсутизм, центральное ожирение, гипертензия, сахарный диабет и вирилизация.

Диагностические тесты

Диагностические тесты при синдроме Кушинга должны подтвердить диагноз и определить этиологию заболевания. Показано проведение низкодозированного (1 мг) дексаметазонового теста. У пациентов с синдромом Кушинга содержание кортизола обычно не снижается ниже 3 мг/дл, хотя можно обсуждать порог снижения концентрации гормона. У пациентов с отрицательной малой дексаметазоновой пробой, но с характерными клиническими проявлениями, проводят классическую дексаметазоновую пробу (2 мг в течение 48 часов) или определяют содержание кортизола в суточной моче. В некоторых центрах все шире применяется определение кортизола в слюне. Для определения источника избыточной продукции кортизола выполняют исследование содержания АКТГ в плазме крови и большую (8 мг) дексаметазоновую пробу (подробности см. в главе 20). Визуализация опухолей надпочечника проводится при помощи КТ, МРТ или сканирования с йодхолестеролом; опухоль гипофиза визуализируется при помощи МРТ и селективной венозной катетеризации каменистых синусов после стимуляции кортикотропин-рилизинг гормоном.

Хирургическая тактика

При болезни Кушинга выполняют транссфеноидальную гипофизэктомию и микрохирургическое удаление опухоли гипофиза. Можно применять и облучение, но результат обычно отсрочен, и в результате лечения часто развивается пангипопитуитаризм. Методом выбора для пациентов с односторонними опухолями надпочечника является лапароскопическая адреналэктомия, в то время как

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

пациентов с карциномами рекомендуют оперировать открытым доступом. Двусторонняя лапароскопическая адреналэктомия используется в лечении пациентов с болезнью Кушинга, у которых нет ремиссии заболевания после облучения или гипофизэктомии, а также у некоторых пациентов с гиперкортицизмом вследствие эктопической продукции АКТГ. Для купирования симптомов синдрома Кушинга могут применяться препараты ингибиторов стероидогенеза (кетоконазол, метирапон, аминоглютетимид).

До операции необходимо скорректировать электролитные нарушения, и всем пациентам назначают экзогенные глюкокортикоиды (гидрокортизон 100 мг внутривенно каждые 8 часов). После односторонней адреналэктомии в течение нескольких месяцев постепенно снижают дозу глюкокортикоидов вплоть до полной отмены. После двусторонней адреналэктомии необходима пожизненная терапия гидрокортизоном (20 мг каждое утро и 10 мг каждый вечер). В некоторых случаях требуется прием флудрокортизона (50–100 мкг/сут внутрь), во время стрессов дозу принимаемых гормонов необходимо увеличивать. После односторонней адреналэктомии по поводу аденомы прогноз очень хороший. После двусторонней адреналэктомии примерно у 20% пациентов вследствие продолжающегося роста опухоли гипофиза развивается синдром Нельсона (гиперпигментация, головные боли, экзофтальм и слепота).

АДРЕНОКОРТИКАЛЬНЫЙ РАК

Эта редкая опухоль встречается несколько чаще у женщин, чем у мужчин, и является бимодальной при распределении частоты встречаемости по возрасту: наблюдается с наибольшей частотой у детей до 5 лет и у взрослых в четвертой и пятой декадах жизни. Примерно 50% этих опухолей являются нефункционирующими. Оставшаяся половина продуцирует кортизол (30%), андрогены (20%), эстрогены (10%), альдостерон (2%) или несколько гормонов одновременно (35%). Адренокортикальный рак характеризуется быстрым началом синдрома Кушинга с признаками вирилизации. Нефункционирующие опухоли обычно представлены образованием в брюшной полости и сопровождаются болями в этой области или, гораздо реже, потерей массы тела, гематурией, варикоцеле и одышкой. В большинстве случаев опухоли являются спорадическими, но могут возникать как опухоли в составе синдрома Ли–Фраумени или МЭН I.

Диагностика

Биохимические тесты, проводимые при односторонней опухоли надпочечника, изложены в разделе про надпочечниковые инциденталомы. Наиболее часто применяемыми методами визуализации являются КТ и МРТ. Размер опухоли является наиболее значимым предиктором злокачественности. Карциномы чаще представляют собой образования более 6 см в диаметре. Другими особенностями, позволяющими заподозрить злокачественный рост опухоли при КТ, являются неровные контуры и края опухоли, неоднородность структуры и признаки кровоизлияний. При МРТ карциномы отличаются умеренной интенсивностью сигнала на т2-взвешенных изображениях (соотношение плотности опухоли надпочечника к плотности печени 1,2–2,8). Рекомендуется проводить тонкоигольную аспирационную биопсию опухоли пациентам с односторонним образованием надпочечника и наличием в анамнезе карциномы легких, молочной железы, желудка, почки, толстого кишечника, меланомы или лимфомы, а также с симптомами вышеперечисленных заболеваний. До проведения биопсии во избежание гипертонического криза необходимо исключить феохромоцитому (см. главы 10 и 12).

Хирургическая тактика

Полное хирургическое удаление опухоли является единственной возможностью выздоровления или продления жизни. Обычно рекомендуется трансабдоминальная адреналэктомия с удалением единым блоком окружающих структур, вовлеченных в патологический процесс (печень, почка, селезенка или поджелудочная железа). Для больших (более 10 см) правосторонних опухолей может применяться также торакоабдоминальный подход. При подозрении на злокачественную опухоль проведение лапароскопической операции обычно не рекомендуют. При частичном удалении опухоли и метастатическом поражении назначают адренолитический препарат митотан и другие противоопухолевые препараты, такие как этопозид, цисплатин и доксорубицин. У пациентов с радикальным удалением опухоли 5-летняя выживаемость составляет 32–48%. Предикторами плохого прогноза выживаемости являются размеры опухоли более 12 см, шесть и более митозов в поле зрения, внутриопухолевые кровоизлияния, локальная инвазия и отдаленные метастазы.

ИЗБЫТОК ПОЛОВЫХ СТЕРОИДОВ

Вирилизация и феминизация могут быть следствием многих нарушений, к которым относятся врожденная дисфункция коры надпочечников, доброкачественные и злокачественные опухоли надпочечников, опухоли яичников и яичек, заболевания гипоталамуса и гипофиза, плацентарные нарушения и введение экзогенных половых гормонов. Врожденная дисфункция коры надпочечников существует в различных вариантах, в зависимости от вида недостаточности того или иного фермента. Возникающая постнатально надпочечниковая вирилизация обычно является следствием опухоли или карциномы. Признаками вирилизации у женщин являются гирсутизм, клиторомегалия, алопеция, атрофия молочных желез и гипоменорея. У мужчин феминизирующие опухоли приводят к гинекомастии и атрофии яичек.

Диагностические тесты

Необходимо проводить определение кариотипа для диагностики хромосомных аномалий, таких как, например, синдром Клайнфельтера, и исследование метаболитов половых стероидов в крови или моче для диагностики вида ферментативной недостаточности, как это описано в главах 10 и 15. Для дифференциальной диагностики между надпочечниковой гиперплазией и опухолью можно использовать супрессивный дексаметазоновый тест (2–4 мг/сут в четыре приема в течение 7 дней). Для топической диагностики проводят КТ, МРТ и сканирование с йодхолестеролом.

Хирургическая тактика

Врожденная дисфункция коры надпочечников обычно не подлежит хирургическому лечению. При избытке половых стероидов надпочечникового происхождения вследствие опухоли или карциномы выполняют адреналэктомию. Предоперационная подготовка такая же, как при синдроме Кушинга. У пациентов с адренокарциномами плохой прогноз.

ФЕОХРОМОЦИТОМА

Среди всех пациентов с гипертензией в 0,1–0,2% случаев причиной повышения АД является катехоламин-секретирующая опухоль мозгового слоя надпочечника и вненадпочечниковых хромаффинных тканей. Их часто называют «10-процентные опухоли», так как в 10% случаев они бывают двусторонними, в 10% случаев злокачественными, в 10% случаев встречаются у детей, в 10% случаев имеют вненадпочечниковую локализацию и в 10%[1] случаев являются наследственными (развиваются как часть синдромом МЭН IIA и МЭН IIB, синдрома фон Хиппель–Линдау, нейрофиброматоза и др.). Головные боли, обильное потоотделение и тахикардия составляют классическую триаду феохромоцитомы. К неспецифическим симптомам относятся беспокойство, дрожание, выраженные головные боли, парестезии, приливы, боли в грудной клетке, увеличение частоты дыхания, абдоминальные боли, тошнота и рвота. Наиболее характерным клиническим признаком является гипертензия, которая может быть постоянной или эпизодической.

Диагностические тесты

Диагностика должна проводиться у пациента вне стресса. Проводится сбор суточной мочи для определения катехоламинов (эпинефрина, норэпинефрина, дофамина) и их метаболитов (ванилилминдальной кислоты, метанефринов и норметанефринов). Для подтверждения диагноза используют также определение содержания метанефринов, катехоламинов и хромогранина А в плазме крови. Провокационные тесты, такие как инфузия глюкагона или супрессия клонидином, требуются крайне редко. Для определения локализации опухоли и наличия возможных вненадпочениковых опухолей проводят КТ, МРТ и сканирование с метайодобензилгуанидином (более подробно об этом см. главу 12). Необходимо помнить, что у феохромоцитом вненадпочечниковой локализации имеется дефицит фенилэтаноламин-N-метилтрансферазы, и поэтому они секретируют преимущественно норэпинефрин, а не эпинефрин.

Хирургическое лечение

Методом выбора лечения является адреналэктомия. Предоперационная подготовка заключается в лечении альфа-адреноблокаторами, такими как феноксибензамин (10–40 мг 4 раза в день; максимально 300 мг/сут), не менее 7 дней

[1] Последние 10% не соответствуют современным представлениям — согласно новым данным, до 25% феохромоцитом являются наследственно обусловленными. — *Прим. переводчика.*

перед проведением хирургического вмешательства. Пациентам с постоянной тахикардией и аритмией добавляют к лечению бета-блокаторы, такие как пропранолол (5–40 мг 4 раза в день), но только после проведения адекватной альфа-блокады для того, чтобы избежать эффектов некомпенсированной альфа-стимуляции (например, гипертензивного криза и сердечной недостаточности). Необходимо также проводить контроль объема циркулирующей крови во избежание послеоперационной гипотонии, которая возникает из-за потери эффекта вазоконстрикции после удаления опухоли. Нитропруссид является препаратом выбора для интраоперационного контроля артериального давления. После хирургического лечения у 95% с пароксизмальной гипертензией и у 65% пациентов с постоянной гипертензией развивается нормотензия. У пациентов со злокачественными феохромоцитомами плохой прогноз.

ИНЦИДЕНТАЛОМА НАДПОЧЕЧНИКА

Термин «инциденталома» применяется в тех случаях, когда обнаруживается образование надпочечника при обследовании по другим поводам. Образования надпочечников обнаруживаются случайно у 8% лиц при аутопсии и в 4,4% случаев среди тех, кто проходит КТ брюшной полости. Широкое клиническое применение методов ультразвукового, компьютерного томографического и магнитно-резонансного сканирования привело к существенному увеличению числа случайно выявляемых образований надпочечников за последние два десятилетия. Большинство из них являются доброкачественными нефункционирующими аденомами. Дифференциальный диагноз опухолей представлен в табл. 27.9.

Диагностика

Проводится обследование для определения функциональной активности и злокачественности образования, чтобы потом определить необходимость адреналэктомии. Пациенты без клинической симптоматики с очевидными кистами, кровоизлияниями, миелолипомами или диффузным метастатическим поражением не требуют дальнейшего обследования. Всем другим пациентам необходимо проводить биохимические тесты для исключения гормональной активности опухоли. Как минимум, эти исследования включают исследование содержания электролитов, малый (1 мг) дексаметазоновый тест, исследование содержания катехоламинов, метанефринов, ванилилминдальной кислоты и 17-кетостероидов в суточной моче; тем не менее мнения по поводу необходимости проведения всех этих тестов остаются противоречивыми. Подтверждающие тесты можно выполнить на основании результатов скрининга. Очень важно выявить пациентов с субклиническим синдромом Кушинга. При функционально активных опухолях и неактивных опухолях размерами более 4 см (при низком риске) проводят лапароскопическую адреналэктомию, в то время как при наличии неоднородных опухолей с неровными контурами больших размеров выполняют адреналэктомию открытым доступом. Тонкоигольную аспирационную биопсию выполняют только у пациентов с карциномой в анамнезе или с подозрением на одиночные метастазы в надпочечники (более подробно см. главу 20).

Лечение

Лапароскопическая адреналэктомия является методом выбора лечения во всех случаях, кроме тех, когда есть подозрение на злокачественность. Пациентам с нефункционирующими гомогенными образованиями менее 4 см в диаметре необходимо проводить клиническое обследование и КТ или МРТ через 3 и 12 мес. Адреналэктомия показана только в том случае, когда при наблюдении есть признаки дальнейшего роста опухоли.

Таблица 27.9. Дифференциальный диагноз инциденталомы надпочечника

Доброкачественная	Злокачественная
Кора надпочечника Функционирующая аденома Нефункционирующая аденома	Адренокортикальный рак
Мозговое вещество надпочечника Феохромоцитома	Злокачественная феохромоцитома
Другие Кисты Миелолипомы Ганглионевромы Гематомы	Метастазы

ТЕХНИКА АДРЕНАЛЭКТОМИИ

Рандомизируемых контролируемых исследований по сравнению лапароскопической и открытой адреналэктомии не проводилось. Тем не менее ряд ретроспективных исследований показал, что лапароскопическая методика является безопасной, и ассоциирована с уменьшением боли в послеоперационном периоде, более коротким пребыванием в стационаре, более низкой смертностью и более быстрым полным выздоровлением. Лапароскопическая адреналэктомия стала методом выбора лечения для большинства видов опухолей надпочечника, показания к ней такие же, как и при открытом доступе.

Лапароскопическая адреналэктомия противопоказана у лиц с подтвержденным адренокортикальным раком или коагулопатией. Описаны два подхода: трансперитонеальный (боковой и передний) и задний ретроперитонеальный. В последнем случае сохраняются обычные анатомические соотношения. Передний подход дает возможность проводить двустороннее удаление надпочечников без изменения положения тела, его можно рекомендовать при повторных операциях и у пациентов с ожирением, однако хирургическое поле будет ограниченным. Латеральный трансперитонеальный подход описан ниже.

Пациент помещается лежа на боку, стол изогнут таким образом, чтобы открыть пространство между нижним краем грудной клетки и подвздошной костью. При помощи углекислого газа создается пневмоперитонеум, и четыре 10-миллиметровых троакара помещаются между среднеключичной линией медиально и передней аксиллярной линией латерально (рис. 27.5, *А*), ниже костного края на ширину двух пальцев. 30-кратный лапароскоп, введенный через среднеключичный порт, помогает удалению, которое выполняется при помощи атравматичных инструментов, введенных через два наиболее латеральных порта. Обычно удаление надпочечника начинается супрамедиально и продолжается книзу по ходу часовой стрелки (рис. 27.5, *Б*, *В*). Надпочечник отделяется от окружающих тканей при помощи электрокоагулятора или ультразвукового скальпеля (Harmonic Ultrasonic Scalpel). Эти методики достаточны для контроля над мелкими сосудами, но крупные надпочечниковые артерии и вены должны быть клипированы или перевязаны. Перед извлечением надпочечник должен быть помещен в специальную емкость (EndoCatch) и морселлирован (измельчен).

Осложнения лапароскопической адреналэктомии

Специфическими осложнениями лапароскопии являются гематома в месте введения троакара, подкожная эмфизема, повреждение окружающих органов (в первую очередь селезенки и толстого кишечника) и кровотечение из поврежденных вен.

ЭНДОКРИННАЯ ЧАСТЬ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ЭМБРИОЛОГИЯ И АНАТОМИЯ

Поджелудочная железа является органом, расположенным ретроперитонеально на уровне L2. Ее масса составляет примерно 75–100 г, длина примерно 15–20 см; орган условно подразделяется на головку с крючковидным отростком (*processus uncinatus*), шейку[1], тело и хвост. Крючковидный отросток поджелудочной железы является частью головки и окружен верхними брыжеечными сосудами. Главный панкреатический проток (вирсунгов проток) имеет 2–3,5 мм в ширину и дренирует тело, хвост и крючковидный отросток. Проток меньших размеров (проток Санторини) обычно дренирует головку, соединяется с вирсунговым протоком и имеет отдельный самостоятельный выход в районе малого сосочка, расположенного на 2 см проксимальнее ампулы Ватера. Общий билиарный проток обычно находится кзади от головки поджелудочной железы и соединяется с главным панкреатическим протоком до впадения в ампулу.

Поджелудочная железа образуется на 5-й неделе гестации из дорзальных и вентральных панкреатических зачатков, происходящих из эндодермы. Из дорзальных зачатков образуются верхняя часть головки, шейка, тело и хвост, в то время как из вентральных зачатков формируется нижняя часть головки и крючковидный отросток. Вентральный проток пронизывает дорзальные зачатки, формируя вирсунгов проток, и проксимальная часть дорзального протока формирует проток Санторини. У 10% лиц протоки не соединены, что приводит к панкреатическому дивизуму, когда вся поджелудочная железа дренируется через меньший проток.

[1] Шейка поджелудочной железы – суженная часть между головкой и телом, выделяется не всеми авторами. – *Прим. авторов.*

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

ПОКАЗАНИЯ К ОПЕРАТИВНОМУ ЛЕЧЕНИЮ

Эндокринные панкреатические опухоли берут свое начало из островковых клеток, происходящих из нейрального гребешка. Ниже описаны наиболее распространенные функционирующие опухоли.

ИНСУЛИНОМА

Наиболее распространенной панкреатической эндокринной опухолью является новообразование из бета-клеток поджелудочной железы. Инсулиномы обнаруживаются в различных отделах поджелудочной железы (по одной трети случаев в головке, теле и хвосте). В большинстве случаев (90%) опухоли доброкачественные и солитарные. Примерно у 10% пациентов обнаруживаются злокачественные опухоли с метастатическим поражением печени и перипанкреатических лимфоузлов. Клинический синдром при инсулиноме характеризуется триадой Уиппла, которая включает симптомы гипогликемии натощак, снижение содержания глюкозы крови менее 50 мг/дл и купирование проявлений гипогликемии на фоне введения экзогенной глюкозы. Гипогликемические проявления являются следствием нейрогликопении (спутанность сознания, головокружения, обмороки, кома) или выброса катехоламинов (тахикардия, одышка, дрожь). Должны быть исключены другие причины гипогликемии, такие как реактивная гипогликемия, надпочечниковая недостаточность, конечная стадия заболеваний печени, внепанкреатические опухоли (мезотелиома, саркома, адренокортикальный рак, карциноид) и скрытый прием гипогликемизирующих препаратов или инсулина.

Диагностические тесты

Диагноз подтверждается, если на фоне 72-часового голодания содержание глюкозы крови падает менее 50 мг/дл, в то время как концентрация инсулина составляет более 20 мкЕ/мл, при этом соотношение концентраций инсулина и глюкозы составляет более 0,4 (в норме < 0,3). Диагностически значимыми являются также повышенные концентрации С-пептида и проинсулина, в то время как их низкие концентрации заставляют предположить экзогенную гиперинсулинемию.

После биохимического подтверждения диагноза, опухоль больших размеров или метастазы в печень идентифицируют при помощи КТ или МРТ, выполненных с шагом не более 5 мм и с контрастированием. Наиболее информативным исследованием для определения локализации опухоли перед операцией является чрезжелудочное эндоскопическое УЗИ (чувствительность 83–93%). Можно также применить селективную артериографию со стимуляцией секреции инсулина кальцием и катетеризацией правой печеночной вены (тест Имамура–Доппманна, чувствительность 88%). Некоторые пакреатические нейроэндокринные опухоли экспрессируют соматостатиновые рецепторы, и поэтому может быть информативным сканирование с радио-меченным октреотидом. К сожалению, этот метод эффективен только у 30% пациентов с инсулиномами (см. подробности в главе 9).

Лечение

А. Хирургическое лечение

Операция является единственным эффективным лечением. До проведения операции для профилактики приступов гипогликемии пациенту рекомендуют принимать пищу часто небольшими порциями и назначают лечение диазоксидом. Во время операции проводится мониторинг гликемии. Сочетая осмотр, пальпацию железы и интраоперационное проведение УЗИ, удается выявить практически все опухоли и их взаимоотношения с панкреатическим протоком. Небольшие (< 2 см) доброкачественные опухоли, не спаянные интимно с главным панкреатическим протоком, лучше всего удалять энуклеацией. Энуклеацию опухолей больших размеров (до 5 см) можно провести в тех случаях, когда они локализуются в головке, однако при расположении образования в хвосте поджелудочной железы применяют резекцию хвоста поджелудочной железы (дистальную панкреатэктомию) с сохранением селезенки. При больших опухолях, расположенных в головке и подозрительных на злокачественные, обычно проводят операцию по Уипплу. Если опухоль невозможно идентифицировать, обычно не рекомендуют проводить «слепую» дистальную резекцию. Тем не менее малая дистальная панкреатическая резекция может быть достаточна для того, чтобы подтвердить диагноз незидиобластоза (гиперплазия бета-клеток). Пациентам с подозрением на злокачественную опухоль рекомендуют выполнять резекцию перипанкреатических и дуоденальных лимфоузлов. При метастатическом поражении решают вопрос о резекции печени (радикальное или паллиативное лечение). В отличие от пациентов со спорадическими опухолями, у пациентов

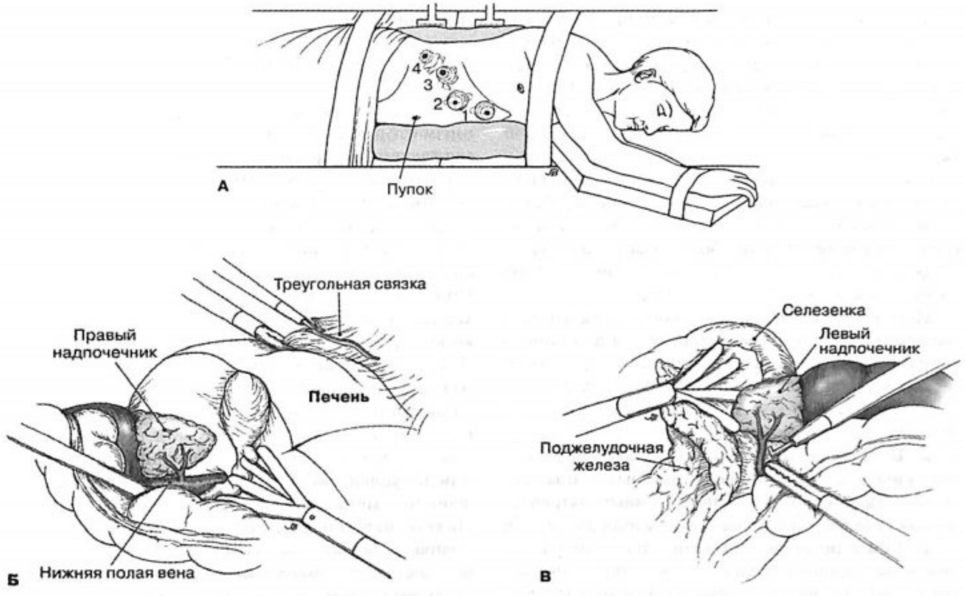


Рис. 27.5. Техника лапароскопической адреналэктомии. ***А:*** Расположение и размещение трокаров. ***Б:*** Для облегчения удаления правого надпочечника рассекается треугольная связка. ***В:*** Для обнаружения левого надпочечника отделяется и отводится селезенка и хвост поджелудочной железы. (Перепечатано с разрешения,из *Lal G., Clark O.H.* Thyroid, Parathyroid, and Adrenal. In: Schwartz's Principles of Surgery, 8th ed. McGraw-Hill, 2004.)

с инсулиномами в рамках синдрома МЭН I необходимо выполнять дистальную панкреатэктомию и энуклеацию опухолей из головки поджелудочной железы. Хирургическое лечение приводит к выздоровлению в 95% случаев. Рецидивы злокачественных инсулином встречаются примерно в 33% случаев.

Б. Медикаментозное лечение

Для снижения секреции инсулина инсулиномой часто применяют диазоксид и верапамил. При неоперабельных инсулиномах можно также назначать комбинированную химиотерапию (стрептозоцин, флуороурацил и доксорубицин).

ГАСТРИНОМА (СИНДРОМ ЗОЛЛИНГЕРА–ЭЛЛИСОНА)

Клиническими проявлениями этой опухоли являются абдоминальные боли, пептические язвы проксимальных отделов желудочно-кишечного тракта (90%) и диарея (50%). Диагноз необходимо заподозрить у пациентов с рецидивирующими послеоперационными и постбульбарными язвами, язвами в сочетании с диареей, семейным анамнезом язвенных поражений или синдрома МЭН I, и отсутствием эффекта от адекватно проводимой медикаментозной терапии. До 75% гастрином являются спорадическими. В отличие от инсулином, в 60% случаев гастриномы являются злокачественными и характеризуются локальной инвазией и метастазами. Инсулиномы практически всегда обнаруживаются в поджелудочной железе, в то время как до 70% гастрином находят в двенадцатиперстной кишке.

Диагностические тесты

Обычно содержание гастрина натощак составляет около 200 пг/мл, концентрации более 1000 пг/мл являются диагностически значимыми

для гастрином за исключением пациентов с гипохлоргидрией. Повышенные концентрации гастрина могут также сопровождать еще некоторые патологические состояния (табл. 27.10). Поэтому обычно требуется дополнительное обследование. Для гастриномы характерно повышение базальной выработки кислоты в желудке более 15 млЭкв/ч (> 5 млЭкв/ч для пациентов после ваготомии) или соотношение базальной к максимальной выработке кислоты более 0,6. Подтверждает диагноз повышение содержания гастрина более чем на 200 пг/мл по сравнению с базальной концентрацией на фоне стимуляции секретином в дозе 2 Ед/кг.

Методики топической диагностики гастрином сходны с теми, которые применяются для поиска инсулином. Однако при гастриномах эндоскопическое УЗИ и висцеральные ангиограммы менее информативны, так как опухоли обычно малых размеров и расположены вне поджелудочной железы. Большинство панкреатических гастрином расположены справа от верхних брыжеечных сосудов. Сканирование с радио-меченным октреотидом обычно позволяет выявить опухоли размерами более 1 см в диаметре. Дополнительную информацию может принести селективная панкреатическая ангиография с использованием секретина для стимуляции секреции гастрина.

Таблица 27.10. Причины гипергастринемии[1]

А. Гипергастринемия, ассоциированная с повышенной желудочной кислотностью
1. Гастринома, спорадическая или наследственная (МЭН I)
2. Гиперфункция антральных G клеток (редко)
3. Неполное удаление антрального отдела при резекции желудка
4. Синдром короткой тонкой кишки
5. Обструкция желез желудка
6. Почечная недостаточность (кислотность может быть нормальной)
7. Хеликобактерные гастриты (кислотность может быть пониженной)
Б. Гипергастринемия, не ассоциированная с повышенной желудочной кислотностью
1. Пернициозная анемия (ахлоргидрия)
2. Хронический атрофический гастрит
3. Ваготомия
4. Язва желудка, ассоциированная с гипохлоргидрией

[1] Перепечатано с разрешения из *Wilson S.D.*: Gastrinoma. In: Textbook of Endocrine Surgery. Clark O.H., Duh Q.Y. (editors). Saunders, 1997.

Лечение

А. Хирургическое лечение

До операции пациентам назначают лечение ингибиторами протоновой помпы. Наиболее часто гастриномы располагаются в так называемом «треугольнике гастриномы», который ограничен соединением пузырного и общего желчного протоков сверху, соединением второй и третьей частей двенадцатиперстной кишки снизу и соединением шейки и тела поджелудочной железы медиально. При больших (> 6 см) или злокачественных опухолях, расположенных в головке поджелудочной железы, рекомендуют проведение операции Уиппла. Для идентификации множественного опухолевого поражения необходимо применение интраоперационного УЗИ, эндоскопии с трансиллюминацией и продольной дуоденотомии. Должны быть удалены все увеличенные перипанкреатические и перидуоденальные лимфоузлы. Единичные печеночные метастазы должны быть резецированы. На сегодняшний день тотальная гастрэктомия выполняется редко, за исключением пациентов, не выполняющих рекомендаций по лечению или полностью рефрактерных к лечению, когда гастринома не может быть идентифицирована или радикально удалена. У пациентов с синдромом МЭН I гастриномы часто бывают множественными. Примерно у 34% пациентов со спорадическими гастриномами и 50% пациентов с наследственными гастриномами отмечается ремиссия заболевания в течение 10 лет. Общий уровень выживаемости через 10 лет составляет 94%. Пациенты с топически подтвержденным рецидивом заболевания являются кандидатами для повторного хирургического лечения, чтобы избежать обструкции.

Б. Медикаментозная терапия

Для подавления секреции гастрина можно применять октреотид. Эффективным паллиативным лечением является эмболизация печеночной артерии при наличии печеночных метастазов.

ВИПОМА (СИНДРОМ ВЕРНЕРА–МОРРИСОНА)

Этот синдром называют ВДГА (водянистая диарея, гипокалиемия, ахлоргидрия) или панкреатическая холера. У пациентов обычно наблюдается профузная диарея (> 5 л/сут), мышечная слабость

(из-за гипокалиемии) и летаргия, гипергликемия, гиперкальциемия и, редко, кожные высыпания.

Диагностические тесты

Необходимо проводить неоднократные исследование концентрации вазоинтестинального пептида (ВИП) натощак, так как его секреция может быть эпизодической. Топическая диагностика проводится так же, как это описано для инсулином, включая сканирование с октреотидом.

Лечение

А. Хирургическое лечение

Перед проведением хирургического вмешательства должны активно замещаться потери электролитов и жидкости. Нередко частота эпизодов диареи уменьшается на фоне лечения октреотидом. Обычные места локализации опухоли — в теле и хвосте поджелудочной железы, поэтому наиболее оптимальным методом лечения является дистальная панкреатэктомия. Опухоли малых размеров могут быть энуклеированы. Если опухоль не обнаруживается, должны быть осмотрены надпочечники и вегетативные нервные сплетения, так как там могут локализоваться внепанкреатические випомы. Если опухоль не визуализируется, возможно проведение дистальной панкреатэктомии. При метастатическом поражении в некоторых случаях выполняют паллиативную резекцию.

Б. Медикаментозное лечение

Уменьшение клинической симптоматики может наблюдаться на фоне лечения октреотидом и после эмболизации печеночной артерии.

ГЛЮКАГОНОМА

У пациентов с этим заболеванием имеются умеренно выраженный сахарный диабет, стоматит, анемия, снижение массы тела, гипопротеинемия и характерный тяжелый дерматит (некролитическая мигрирующая эритема), возникающий как предполагают вследствие снижения содержания аминокислот в крови.

Диагностические тесты

Для постановки диагноза достаточно наличия кожных поражений и их биопсии. Гипергликемия, гипопротеинемия и повышение концентраций глюкагона натощак (< 150 пг/мл) подтверждают диагноз. Как и при других опухолях, проводят топическую диагностику для уточнения локализации и степени распространенности процесса. Небольшая часть опухолей имеет злокачественный характер.

Лечение

А. Хирургическое лечение

Перед операцией пациентам назначают октреотид, повышенное питание и профилактическое лечение по поводу тромбоза глубоких вен. Так как метастазы обнаруживаются примерно у 70% пациентов, хирургическое лечение носит в основном паллиативный характер. Большинство опухолей солитарные и располагаются в хвосте, поэтому возможно проведение дистальной панкреатэктомии. Для уменьшения симптомов заболевания может быть эффективна паллиативная резекция метастазов.

Б. Медикаментозное лечение

Как и при других нейроэндокринных опухолях, на фоне лечения октреотидом и после эмболизации печеночной артерии может наблюдаться уменьшение клинической симптоматики.

СОМАТОСТАТИНОМА

Клинический синдром при соматостатиноме характеризуется стеатореей, диабетом, гипохлоргидрией и желчекаменной болезнью. В большинстве случаев соматостатиномы имеют злокачественный характер (в 75% случаев имеются метастазы в момент диагностики) и локализуются в головке поджелудочной железы. Диагноз ставится при обнаружении содержания соматостатина натощак более 100 пг/мл. При соматостатиномах обычно выполняют панкреатодуоденальную резекцию. До операции необходимо проводить коррекцию объема циркулирующей жидкости и электролитных нарушений.

НЕФУНКЦИОНИРУЮЩИЕ ПАНКРЕАТИЧЕСКИЕ ОПУХОЛИ

Примерно у 33% пациентов с объемными образованиями поджелудочной железы не наблюдаются очевидные клинические синдромы, и эти опухоли считаются нефункционирующими. Тем не менее некоторые из них продуцируют панкреатический полипептид. В таких случаях могут присутствовать боли в животе, потеря массы тела и желтуха — картина, сходная с протоковой аденокарциномой

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

поджелудочной железы. Опухоли наиболее часто обнаруживаются в головке, шейке, и крючковидном отростке. Топическая диагностика и определение стадии заболевания проводятся так же, как и при функционирующих опухолях. При желтухе применяют эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию и чрескожную чреспеченочную холангиографию.

Хирургическое лечение

Примерно 75% этих опухолей являются злокачественными. Так как в этих случаях невозможно выполнение энуклеации опухоли, методом выбора лечения является хирургическая резекция (панкреатодуоденэктомия — операция Уиппла — или дистальная панкреатэктомия). При проведении паллиативного лечения может возникнуть необходимость создания билиарно-желудочных анастомозов. В большинстве случаев опухоли обладают медленными темпами роста. 5-летняя выживаемость после резекции составляет 50%. При невозможности резекции опухоли паллиативным методом лечения может быть химиотерапия (стрептозоцин и доксорубицин).

Техника обследования поджелудочной железы при нейроэндокринных опухолях

Обследование пациента выполняют из срединного или билатерального подреберного разреза. Детальное описание операции Уиппла или дистальной панкреатэктомии не входит в задачи данного издания, и при необходимости можно обратиться к специализированным хирургическим атласам. Здесь представлено общее описание необходимых действий. Для осмотра и обследования тела и хвоста поджелудочной железы разделяют желудочно-ободочную связку и нижний листок брыжейки поперечно-ободочной кишки. Для облегчения бимануального обследования головки и крючковидного отростка выполняют маневр Кохера. Для исключения внепанкреатических новообразований осматривают двенадцатиперстную кишку, ворота селезенки, брыжейку тонкого кишечника, половые железы (у женщин) и лимфоузлы. Печень обследуют на предмет наличия метастазов. Значительно помочь в диагностике опухолей может интраоперационное УЗИ. Есть данные исследований, которые свидетельствуют о возможности применения лапароскопического удаления таких опухолей, если точно известна их локализация.

Осложнения операций на поджелудочной железе

Наиболее тяжелыми осложнениями операций на поджелудочной железе (энуклеация опухоли, дистальная панкреатэктомия, или резекция по Уипплу) являются панкреатический свищ, псевдокисты, или формирование абсцессов, которые могут приводить к некротизирующим ретроперитонеальным инфекциям и кровоизлияниям. Прочие осложнения включают кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, краевое изъязвление и формирование билиарного свища. Смертность при выполнении операции Уиппла составляет менее 5%, а при других операциях на поджелудочной железе менее 1%.

ЛИТЕРАТУРА

Щитовидная железа

Alsanea O, Clark OH: Familial thyroid cancer. Curr Opin Oncol 2001;13:44. [PMID: 11148685]

American Association of Clinical Endocrinologists: American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. Endocr Pract 2002;8:457. [PMID: 15260011]

Boger MS, Perrier ND: Advantages and disadvantages of surgical therapy and optimal extent of thyroidectomy for the treatment of hyperthyroidism. Surg Clin North Am 2004;84:849. [PMID: 15145239]

Chi SY et al: A prospective randomized comparison of bilateral subtotal thyroidectomy versus unilateral total and contralateral subtotal thyroidectomy for Graves' disease. World J Surg 2005;29:160. [PMID: 15650802]

Kebebew E et al: Anaplastic thyroid carcinoma. Treatment outcome and prognostic factors. Cancer 2005;103:1330. [PMID: 15739211]

Kupferman ME et al: Safety of modified radical neck dissection for differentiated thyroid carcinoma. Laryngoscope 2004;114:403. [PMID: 15091209]

Miccoli P et al: Minimally invasive video-assisted thyroidectomy: multi-institutional experience. World J Surg 2002;26:972. [PMID: 12016476]

Quayle FJ, Moley JF: Medullary thyroid carcinoma: including MEN 2A and MEN 2B syndromes. J Surg Oncol 2005;89:122. [PMID: 15719378]

Sugino K et al: Surgical treatment of Graves' disease in children. Thyroid 2004;14:447. [PMID: 15242572]

Thompson GB, Hay ID: Current strategies for surgical management and adjuvant treatment of childhood papillary thyroid carcinoma. World J Surg 2004;28:1187. [PMID: 15517490]

Thomusch O et al: The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: a multivariate analysis of 5846 consecutive patients. Surgery 2003;133:180. [PMID: 12605179]

Woodrum DT, Gauger PG: Role of 131I in the treatment of well differentiated thyroid cancer. J Surg Oncol 2005;89:114. [PMID: 15719384]

Zeiger MA, Dackiw AP: Follicular thyroid lesions, elements that affect both diagnosis and prognosis. J Surg Oncol 20051;89:108. [PMID: 15719377]

Околощитовидные железы

Bergenfelz A et al: Conventional bilateral cervical exploration versus open minimally invasive parathyroidectomy under local anaesthesia for primary hyperparathyroidism. Br J Surg 2005;92:190. [PMID: 15573366]

Bilezikian JP et al: Summary statement from a workshop on asymptomatic primry hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:5353. [PMID: 12466320]

Brandi ML et al: Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:5658. [PMID: 11739416]

Hutchinson JR et al: Three-year financial analysis of minimally invasive radio-guided parathyroidectomy. Am Surg 2004;70:1112. [PMID: 15663056]

Irvin GL III et al: Quick intraoperative parathyroid hormone assay: surgical adjunct to allow limited parathyroidectomy, improve success rate, and predict outcome. World J Surg 2004;28:1287. [PMID: 15517474]

Lee PC et al: Parathyromatosis: a cause for recurrent hyperparathyroidism. Endocr Pract 2001;7:189. [PMID: 11421566]

Miccoli P: Minimally invasive surgery for thyroid and parathyroid disease. Surg Endosc 2002;16:3. [PMID: 11961594]

Milas M, Weber CJ: Near-total parathyroidectomy is beneficial for patients with secondary and tertiary hyperparathyroidism. Surgery 2004;136:1252. [PMID: 15657584]

Mittendorf EA, McHenry CR: Parathyroid carcinoma. J Surg Oncol 2005;89:136. [PMID: 15719375]

Nilsson IL et al: Mortality in sporadic primary hyperparathyroidism: nationwide cohort study of multiple parathyroid gland disease. Surgery 2004;136:981. [PMID: 15523390]

Silverberg SJ: Natural history of primary hyperparathyroidism. Endocrinol Metab Clin North Am 2000;29:451. [PMID: 11033755]

Siperstein A et al: Prospective evaluation of sestamibi scan, ultrasonography, and rapid PTH to predict the success of limited exploration for sporadic primary hyperparathyroidism. Surgery 2004;136:872. [PMID: 15467674]

Rao DS et al: Randomized controlled clinical trial of surgery versus no surgery in patients with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:5415. [PMID: 15531491]

Надпочечник

Al-Fehaily M, Duh QY: Clinical manifestation of aldosteronoma. Surg Clin North Am 2004;84:887. [PMID: 15145241]

Brunt LM et al: Adrenalectomy for familial pheochromocytoma in the laparoscopic era. Ann Surg 2002;235:713. [PMID: 11981218]

Ilias I et al: Cushing's Syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. J Clin Endocrinol Metab 2005. [PMID: 15914534]

Mayo-Smith WW, Dupuy DE: Adrenal neoplasms: CT-guided radiofrequency ablation–preliminary results. Radiology 2004;231:225. [PMID: 14990812]

NIH state-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). NIH Consens State Sci Statements 2002;19:1. [PMID: 14768652]

Shen WT et al: Reasons for conversion from laparoscopic to open or hand-assisted adrenalectomy: review of 261 laparoscopic adrenalectomies from 1993 to 2003. World J Surg 2004;28: 176. [PMID: 15490056]

Shen WT et al: From incidentaloma to adrenocortical carcinoma: the surgical management of adrenal tumors. J Surg Oncol 2005;89:186. [PMID: 15719374]

Sippel RS, Chen H: Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas. Surg Clin North Am 2004;84:875. [PMID: 15145240]

Sturgeon C, Kebebew E: Laparoscopic adrenalectomy for malignancy. Surg Clin North Am 2004;84:755. [PMID: 15145233]

Walz KM: Extent of adrenalectomy for adrenal neoplasm: cortical sparing (subtotal) versus total adrenalectomy. Surg Clin North Am 2004;84:743. [PMID: 15145232]

Эндокринная функция поджелудочной железы

Akerstrom G et al B: Timing and extent of surgery in symptomatic and asymptomatic neuroendocrine tumors of the pancreas in MEN 1. Langenbecks Arch Surg 2002;386:558. [PMID: 11914931]

Anlauf M et al: Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia in 15 adults with diffuse nesidioblastosis: diagnostic criteria, incidence, and characterization of beta-cell changes. Am J Surg Pathol 2005;29:524. [PMID: 15767809]

Assalia A, Gagner M: Laparoscopic pancreatic surgery for islet cell tumors of the pancreas. World J Surg 2004;28:1239. [PMID: 15517485]

De Herder WW, Lamberts SW: Somatostatin and somatostatin analogues: diagnostic and therapeutic uses. Curr Opin Oncol 2002;14:53. [PMID: 11790981]

Doherty GM: Multiple endocrine neoplasia type 1. J Surg Oncol 2005;89:143. [PMID: 15719382]

Fernandez-Cruz L et al: Laparoscopic surgery in patients with sporadic and multiple insulinomas associated with multiple endocrine neoplasia type 1. J Gastrointest Surg 2005;9:381. [PMID: 15749601]

McLean AM, Fairclough PD: Endoscopic ultrasound in the localisation of pancreatic islet cell tumours. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2005;19:177. [PMID: 15763694]

Norton JA et al: Does the use of routine duodenotomy (DUODX) affect rate of cure, development of liver metastases, or survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome? Ann Surg 2004;239:617. [PMID: 15082965]

Norton JA, Jensen RT: Resolved and unresolved controversies in the surgical management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. Ann Surg 2004;240:757. [PMID: 15492556]

Starke A et al: Malignant metastatic insulinoma—postoperative treatment and follow-up. World J Surg 2005. [PMID: 15880279]

Warner RR: Enteroendocrine tumors other than carcinoid: a review of clinically significant advances. Gastroenterology 2005;128:1668. [PMID: 15887158]

Приложение. Нормальные значения гормональных показателей[1,2]

Показатель	Среда	Возраст, условия определения и т.п.	Обычные единицы	Коэффициент пересчета	Единицы СИ	Примечания
Стимуляционная проба с АКТГ (тетракозактидом): 0,25 мг синтетического $АКТГ_{1-24}$ (тетракозактида) вводят в/в или в/м; уровень кортизола в сыворотке определяют до и через 30 и 60 минут после введения АКТГ. В норме масимальный уровень кортизола должен быть > 20 мкг%. У здорового человека аналогичная реакция регистрируется и после введения 1 мкг АКТГ (см. часть 2)						
АКТГ	Плазма	Базальный уровень После подавления дексаметазоном	3–52 пг/мл 2–5 пг/мл	0,222	0,7–11 пмоль/л 0,4–1,1 пмоль/л	Кровь брать в покрытую силиконом пробирку с ЭДТА во льду. При отборе пробы и отделении плазмы не допускать контакта со стеклом. Плазму отделять немедленно и хранить в пластиковой пробирке при –20°C
Альдостерон	Плазма (натощак)	Потребление натрия 300 ммоль/сут Лежа Стоя В надпочечниковой вене	 3–9 нг% 4–30 нг% 200–400 нг%	27,7	 83–250 пмоль/л 111–831 пмоль/л 5540–11080 пмоль/л	У беременных женщин уровни в 3–4 раза выше
	Моча	Нормальное потребление натрия (100–300 ммоль/сут) Дети: 2–7 лет 8–11 лет 12–16 лет Взрослые После приема флудрокортизона или в/в инфузии физиологического раствора	 ≤ 5,7 мкг/сут ≤ 10,2 мкг/сут ≤ 15,6 мкг/сут ≤ 2,3–21 мкг/сут ≤ 5,0 мкг/сут		–	Собирать суточную мочу в емкость с 10 г борной кислоты для поддержания pH < 7,5. Охлаждать во время сбора

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

Продолжение. Нормальные значения гормональных показателей

Показатель	Среда	Возраст, условия определения и т.п.	Обычные единицы	Коэффициент пересчета	Единицы СИ	Примечания
Щелочная фосфатаза (костный изофермент)	Сыворотка	2–4 мес 2–9 лет Стадии пубертата (по Таннеру): I–II III–V Взрослые мужчины Взрослые женщины Пременопауза Постменопауза	2,4–124 мкг/л 24,2–89,5 мкг/л 19,5–87,5 мкг/л 19,5–156,0 мкг/л 8,8–30 мкг/л 3,9–15,1 мкг/л 6,4–24,4 мкг/л	–	–	ИРМА; пробу крови брать после ночного голодания. Уровень повышен при повышенном обмене костной ткани (болезни Педжета, гипертиреозе, остеопорозе)
Альфа-субъединица	Сыворотка	Взрослые Женщины Пик середины цикла Постменопауза Гипотиреоз	< 1,0 нг/мл < 3,6 нг/мл < 3,6 нг/мл < 2,5 нг/мл	–	–	РИА; определяют для оценки секреции субъединицы гонадотропинов при аденомах гипофиза
3α-Андростендиол-глюкуронид	Сыворотка	Дети до пубертата Мужчины Женщины	0,1–0,6 нг/мл 2,6–15 нг/мл 0,6–3,0 нг/мл	2,14	0,2–1,3 нмоль/л 5,6–32,1 нмоль/л 1,3–6,4 нмоль/л	Хранить при – 20°С
Андростендион	Сыворотка	Мужчины < 1 года 1–5 лет 6–12 лет Стадии пубертата (по Таннеру): II–III IV–V Взрослые Женщины < 1 года 1–5 лет 6–12 лет Стадии пубертата (по Таннеру): II–III IV–V Взрослые (фолликулярная фаза цикла) Постменопауза	 0,06–0,078 нг/мл 0,05–0,51 нг/мл 0,07–0,68 нг/мл 0,17–0,82 нг/мл 0,57–1,50 нг/мл 0,50–2,50 нг/мл 0,06–0,078 нг/мл 0,05–1,51 нг/мл 0,07–0,68 нг/мл 0,43–1,80 нг/мл 0,73–2,20 нг/мл 0,5–2,5 нг/мл 0,16–1,20 нг/мл	3,49	 0,2–0,27 нмоль/л 0,17–1,78 нмоль/л 0,24–2,37 нмоль/л 0,59–2,86 нмоль/л 1,99–5,23 нмоль/л 1,75–8,7 нмоль/л 0,20–0,27 нмоль/л 0,17–1,78 ниоль/л 0,24–2,37 нмоль/л 1,5–6,28 нмоль/л 2,55–7,68 нмоль/л 1,75–8,73 нмоль/л 0,56–4,18 нмоль/л	

Продолжение. Нормальные значения гормональных показателей

Показатель	Среда	Возраст, условия определения и т.п.	Обычные единицы	Коэффициент пересчета	Единицы СИ	Примечания
Антидиуретический гормон (АДГ, вазопрессин)	Плазма	При осмоляльности сыворотки > 290 мОсм/кг < 290 мОсм/кг	 1–13 пг/мл < 2 пг/мл	0,925	 0,9 пмоль/л < 1,85 пмоль/л	Пробу крови брать в прибирку с ЭДТА. Хранить во льду. Центрифугировать при охлаждении. Плазму хранить при –70°С в течение 2 часов
С-пептид	Сыворотка	Натощак	0,8–3,1 нг/мл	0,331	0,26–1,03 нмоль/л	Сыворотку хранить при – 20°С. При комнатной температуре пептид стабилен 1 день, а при –20°С — 1 неделю
Кальцитонин	Сыворотка	Мужчины Женщины Дети (3–17 лет) Мальчики Девочки	< 8 нг/л < 4 нг/л < 8 нг/л < 4 нг/л	0,293	< 2,3 пмоль/л < 1,17 пмоль/л < 2,3 пмоль/л < 1,17 пмоль/л	Кровь брать натощак. При липемии результаты ненадежны. Сыворотку замораживать сразу же. Хранить при – 20°С
Стимуляционная проба с инфузией кальция: 2 мг/кг кальция в форме глюконата вводят в/в за 1 минуту. Пробы крови берут через 1, 2, 5 и 10 минут. Нормальный уровень кальцитонина через 2 минуты после введения кальция: женщины — 70 нг/л (< 20,5 пмоль/л); мужчины — < 491 нг/л (< 144 пмоль/л)						
Кальций	Суточная моча	Мужчины Женщины	50–300 мг/24 ч 30–210 мг/г креатинина 50–250 мг/24 ч 30–275 мг/г креатинина	–	–	Охлаждать при сборе. Уровень повышен при первичном гиперпаратиреозе, болезни Педжета, множественной миеломе, отравлении витамином D и раке; снижен при рахите, остеомаляции, семейной гипокальциурической гиперкальциемии
Кальций ионизированный	Сыворотка	Взрослые Дети 8 мес.–10 лет 11–17 лет	46–5,4 мг% 4,9–5,4 мг% 4,8–5,3 мг%	–	–	Сыворотку получают и охлаждают без контакта с воздухом. Уровень повышен при первичном гиперпаратиреозе, отравлении витамином D, раке; снижен при псевдогипопаратиреозе, гипопаратиреозе и тяжелом дефиците витамина D

Продолжение. Нормальные значения гормональных показателей

Показатель	Среда	Возраст, условия определения и т.п.	Обычные единицы	Коэф-фициент пере-счета	Единицы СИ	Примечания
Кальций общий	Сыворотка	Взрослые Дети 8 мес.–2 лет 3–17 лет	8,8–10,1 мг% 9,3–11,0 мг% 4,8–5,3 мг%	–	–	Брать кровь лучше после ночного голодания. Используют в диагностике патологии околощитовидных желез и обмена витамина D. Уровень повышен при первичном гиперпаратиреозе и отравлении витамином D; снижен при гипопаратиреозе и авитаминозе D
Катехоламины (ВЭЖХ)	Плазма	Взрослые: Норадреналин Лежа Стоя Адреналин Лежа Стоя Дофамин Лежа Стоя Дети (3–15 лет): Адреналин Лежа Норадреналин Лежа	 112–658 пг/мл 212–1109 пг/мл < 50 пг/мл < 95 пг/мл < 10 нг/мл < 20 нг/мл < 465 пг/мл < 1252 пг/мл	 0,00591 0,00546 0,00654	 0,66–3,89 нмоль/л 1,28–6,55 нмоль/л < 0,27 нмоль/л < 0,52 нмоль/л < 0,065 нмоль/л < 0,13 нмоль/л < 2,54 нмоль/л < 7,4 нмоль/л	Кровь брать с помощью в/в катетера после пребывания больного в покое не менее 30 минут. Пробу брать и центрифугировать при охлаждении. Хранить в пластиковой пробирке при - 20°C
	Моча	Норадреналин 3–8 лет 9–12 лет 13–17 лет > 17 лет Адреналин 3–8 лет 9–12 лет 13–17 лет > 17 лет Дофамин 3–8 лет 9–12 лет 13–17 лет > 17 лет	 5–41 мкг/24 ч 5–50 мкг/24 ч 12–88 мкг/24 ч 15–100 мкг/24 ч 1–7 мкг/24 ч < 8 мкг/24 ч < 11 мкг/24 ч 2–24 мкг/24 ч 80–378 мкг/24 ч 51–474 мкг/24 ч 51–645 мкг/24 ч 52–480 мкг/24 ч	5,91 5,46 6,54	 29,5–242,3 нмоль/24 ч 29,5–295,8 нмоль/24 ч 70,9–526 нмоль/24 ч 89–591 нмоль/24 ч 5,46–38,2 нмоль/24 ч < 43,7 нмоль/24 ч < 60 нмоль/24 ч 11–131 нмоль/24 ч 523–2472 нмоль/24 ч 334–3100 нмоль/24 ч 334–4218 нмоль/24 ч 340–3139 нмоль/24 ч	Мочу собирать в емкость с 25 мл 6Н HCl. Аликвоту быстро замораживать при - 20°C

Продолжение. Нормальные значения гормональных показателей

Показатель	Среда	Возраст, условия определения и т.п.	Обычные единицы	Коэф-фициент пере-счета	Единицы СИ	Примечания
Холецистокинин	Плазма (натощак)		3,9 нг/мл	0,26	1 пмоль/л	
Бета-субъединица хорионического гонадотропина человека (β-ХГЧ)	Сыворотка	Мужчины и небеременные женщины Беременные 3–4 нед 4–5 нед 5–6 нед 6–7 нед 7–12 нед 12–16 нед 16–29 нед 29–41 нед Трофобластная болезнь	Данных нет 9–130 мМЕ/мл 74–2600 мМЕ/мл 850–20800 мМЕ/мл 4000–100200 мМЕ/мл 11500–289000 мМЕ/мл 18300–137000 мМЕ/мл 1400–53000 мМЕ/мл 940–60000 мМЕ/мл > 100000 мМЕ/мл	1,00	 9–130 МЕ/мл 74–2600 МЕ/мл 850–20800 МЕ/мл 4000–100200 МЕ/мл 11500–289000 МЕ/мл 18300–137000 МЕ/мл 1400–53000 МЕ/мл 940–60000 МЕ/мл > 100000 МЕ/мл	Подробности и интерпретацию результатов см. в части 2
Хромогранин А	Сыворотка	Взрослые	6–39 нг/мл	1,00	6–39 мкг/л	
Коллаген (N-телопептид коллагена 1 типа)	Сыворотка или моча: 1,0 мл охлажденной сыворотки; 2 мл охлажденной мочи	Мужчины Сыворотка Вторая утренняя порция мочи Суточная моча Женщины (пременопауза) Сыворотка Вторая утренняя порция мочи Суточная моча	 10,7–22,9 нмоль ЭКК³/л 11,0–103 нмоль ЭКК/ммоль креатинина 5–87 нмоль ЭКК/ммоль креатинина 8,7–19,8 нмоль ЭКК/л 10–110 нмоль ЭКК/ммоль креатинина 5–79 нмоль ЭКК/ммоль креатинина	–	–	Используют для оценки эффективности лечения больных с остеопорозом и диагностики состояний повышенного обмена костной ткани. Уровень может быть повышен при костной болезни Педжета, гипертиреозе, остеопорозе

Проба с кортикотропин-рилизинг гормоном (КРГ): 1 мг/кг овечьего КРГ вводят в/в. Пробы крови берут через 15, 30 и 60 минут. Максимальная реакция АКТГ [> 10 пг/мл (> 2,2 пмоль/л)] регистрируется через 15 минут. Максимальная реакция кортизола [> 10 мкг% (> 280 нмоль/л)] — через 30–60 минут (см. гл. 5)

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

Продолжение. Нормальные значения гормональных показателей

Показатель	Среда	Возраст, условия определения и т.п.	Обычные единицы	Коэффициент пересчета	Единицы СИ	Примечания
Кортикотропин-рилизинг гормон (КРГ)	Плазма	Мужины и небеременные женщины	< 34 пг/мл	2,0	< 68 пмоль/л	Резко повышен в конце беременности
		Беременные				
		I триместр	< 40 пг/мл		< 80 пмоль/л	
		II триместр	< 153 пг/мл		< 300 пмоль/л	
		III триместр	< 847 пг/мл		< 1694 пмоль/л	
		Пуповинная кровь	< 338 пг/мл		< 676 пмоль/л	
Кортизол	Сыворотка	Общий		27,59		Собирают и хранят на холоде. Сразу же центрифугируют. Показателем уровня свободного кортизола в сыворотке может служить его содержание в слюне. Нормальные показатели могут различаться в зависимости от метода определения и лаборатории
		Утром	8–25 мкг%		221–690 нмоль/л	
		Вечером	4–125 мкг%		110–345 нмоль/л	
		Свободный				
		Утром	0,4–1,92 мкг%		11–53 нмоль/л	
		Вечером	0,2–0,9 мкг%		5–25 нмоль/л	
	Моча (свободный)	РИА в суточной моче				Суточную мочу собирают в емкость с 8 г борной кислоты или 10 мл 6Н HCl. Жидкостная хроматография/тандемная масс-спектрометрия
		Взрослые	4–50 мкг/24 ч	2,76	11–138 нмоль/24 ч	
		Дети				
		1–4,9 лет	0,9–8,2 мкг/24 ч		2,5–22,6 нмоль/24 ч	
		5–9,9 лет	1–30 мкг/24 ч		2,8–82,8 нмоль/24 ч	
		10–13,9 лет	1–45 мкг/24 ч		2,8–124,2 нмоль/24 ч	
		14–17,9 лет	3–55 мкг/24 ч	2,76	8,3–151,8 нмоль/24 ч	
Дегидроэпиандростерон (ДГЭА)	Сыворотка (лучше натощак)	Мужчины		0,347		Сыворотку отделяют немедленно и хранят при –20°C
		< 6 лет	20–130 нг%		0,7–4,5 нмоль/л	
		6–8 лет	20–275 нг%		0,7–9,5 нмоль/л	
		8–10 лет	31–345 нг%		1,1–12,0 нмоль/л	
		Стадии пубертата (по Таннеру):				
		II	110–495 нг%		3,8–17,2 нмоль/л	
		III	170–585 нг%		5,9–20,3 нмоль/л	
		IV	160–640 нг%		5,6–22,2 нмоль/л	
		V	250–900 нг		8,7–31,2 нмоль/л	
		> 20 лет	160–800 нг		5,6–27,8 нмоль/л	

Продолжение. Нормальные значения гормональных показателей

Показатель	Среда	Возраст, условия определения и т.п.	Обычные единицы	Коэффициент пересчета	Единицы СИ	Примечания
	Сыворотка (лучше натощак)	Женщины				
		< 6 лет	20–130 нг%		0,7–4,5 нмоль/л	
		6–8 лет	20–275 нг%		0,7–9,5 нмоль/л	
		8–10 лет	31–345 нг%		1,1–12,0 нмоль/л	
		Стадии пубертата (по Таннеру):				
		II	150–570 нг%		5,2–19,8 нмоль/л	
		III	200–600 нг%		6,9–20,8 нмоль/л	
		IV	200–780 нг%		6,9–27,1 нмоль/л	
		V	215–850 нг%		7,5–29,5 нмоль/л	
		> 20 лет	160–800 нг%		5,6–27,8 нмоль/л	
		Постменопауза	30–450 нг%		1,0–15,6 нмоль/л	
ДГЭА-сульфат (ДГЭАС)	Сыворотка (лучше натощак)	Мужчины		0,0272		Стабилен 72 часа при 40°C. Хранить при –20°C
		Пуповинная кровь	< 380 мкг%		< 10,3 мкмоль/л	
		Недоношенные новорожденные (31–35нед)	< 528 мкг%		< 14,4 мкмоль/л	
		1–7 дней	10–250 мкг%		0,27–6,8 мкмоль/л	
		8–31 день	250 мкг%		< 6,8 мкмоль/л	
		1–5 мес	< 41 мкг%		< 1,1 мкмоль/л	
		6–11 мес	5–20 мкг%		0,14–0,5 мкмоль/л	
		1–5 лет	< 40 мкг%		< 1,0 мкмоль/л	
		6–9 лет	< 145 мкг%		< 3,9 мкмоль/л	
		10–11 лет	15–115 мкг%		0,41–3,1 мкмоль/л	
		12–14 лет	20–500 мкг%		0,54–13,6 мкмоль/л	
		15–17 лет	30–555 мкг%		0,81–15,1 мкмоль/л	
		18–30 лет	125–619 мкг%		3,4–16,8 мкмоль/л	
		31–50 лет	59–452 мкг%		1,6–12,3 мкмоль/л	
		51–60 лет	20–413 мкг%		0,5–11,2 мкмоль/л	
		61–83 года	10–285 мкг%		0,27–7,75 мкмоль/л	

Продолжение. Нормальные значения гормональных показателей

Показатель	Среда	Возраст, условия определения и т.п.	Обычные единицы	Коэффициент пересчета	Единицы СИ	Примечания
	Сыворотка (лучше натощак)	Женщины				
		Пуповинная кровь	< 380 мкг%		< 10,3 мкмоль/л	
		Недоношенные новорожденные (31–35 нед)	< 588 мкг%		<16 мкмоль/л	
		1–7 дней	10–250 мкг%		0,27–6,8 мкмоль/л	
		8–31 день	< 250 мкг%		< 6,8 мкмоль/л	
		1–5 мес	5–55 мкг%		0,14–1 мкмоль/л	
		6–11 мес	5–30 мкг%		0,14–0,82 мкмоль/л	
		1–5 лет	< 20 мкг%		< 0,54 мкмоль/л	
		6–9 лет	< 140 мкг%		< 3,81 мкмоль/л	
		10–11 лет	15–260 мкг%		0,40–7,10 мкмоль/л	
		12–14 лет	20–535 мкг%		0,54–14,6 мкмоль/л	
		15–17 лет	35–535 мкг%		0,95–14,6 мкмоль/л	
		18–30 лет	45–380 мкг%		1,22–10,3 мкмоль/л	
		31–50 лет	12–379 мкг%		0,33–10,3 мкмоль/л	
		51–60 лет	< 245 мкг%		< 6,7 мкмоль/л	
		61–83 года	< 115 мкг%		< 3,1 мкмоль/л	
Дезоксикортикостерон (ДОК)	Сыворотка (лучше натощак)	Пуповинная кровь	111–372 нг%	30,26	3359–11257 пмоль/л	Сыворотку отделяют немедленно и хранят при –20°С
		1 нед–12 мес	7–49 нг%		212–1483 пмоль/л	
		Препубертат	2–34 нг%		61–1030 пмоль/л	
		Взрослые (в 8^{00} утра)	2–19 нг%		61–575 пмоль/л	
11-Дезоксикортизол	Сыворотка	Пуповинная кровь	295–554 нг%	0,02887	8,62–16 нмоль/л	Сыворотку отделяют немедленно и хранят при –20°С. Пробу лучше брать рано утром
		Недоношенные новорожденные	48–579 нг%		1,39–16,7 нмоль/л	
		Доношенные до 3 дней	13–147 нг%		0,38–4,24 нмоль/л	
		1–12 мес	< 156 нг%		< 4,5 нмоль/л	
		Препубертат (1–10 лет)	20–155 нг%		0,58–4,5 нмоль/л	
		Взрослые (в 8^{00} утра)	12–158 нг%		0,35–4,6 нмоль/л	
		После пробы с метирапоном	> 7 мкг%			

Супрессивная проба с малой дозой дексаметазона для диагностики синдрома Кушинга (см. часть 2): в 7^{00}–8^{00} часов утра определяют базальный уровень кортизола в сыворотке; 1 мг дексаметазона вводят внутрь в 23^{00} часа вечера того же дня, и в 7^{00}–8^{00} часов на следующее утро вновь берут пробу крови. **Интерпретация:** В норме уровень кортизола в сыворотке на следующее утро должен быть < 1,8 мкг% (< 50 нмоль/л)

Продолжение. Нормальные значения гормональных показателей

Показатель	Среда	Возраст, условия определения и т.п.	Обычные единицы	Коэффициент пересчета	Единицы СИ	Примечания
Супрессивная проба с большой дозой дексаметазона для дифференциальной диагностики синдрома Кушинга (см. часть 2): в 7^{00}–8^{00} часов утра определяют базальный уровень кортизола в сыворотке; 8 мг дексаметазона вводят внутрь в 23^{00} часа вечера того же дня, и в 7^{00}–8^{00} часов на следующее утро вновь берут пробу крови-. **Интерпретация:** В норме уровень кортизола в сыворотке на следующее утро должен составлять < 50% от исходного						
Проба с дексаметазоном и КРГ: По 0,5 мг дексаметазона вводят внутрь каждые 6 часов (всего 8 раз). Через 2 часа после приема последней дозы в/в вводят 1 мкг/кг КРГ. Уровень кортизола в плазме определяют через 15 минут после введения КРГ. В норме он должен быть < 1,4 мкг% (< 38,6 нмоль/л) (см. часть 2)						
Дигидротестостерон	Сыворотка	Мужчины		0,0344		Сыворотку отделять не позднее, чем через 1 час после взятия пробы крови и хранить при –20°С
		Пуповинная кровь	< 2–8 нг%		< 0,07–0,28 нмоль/л	
		Недоношенные новорожденные	10–53 нг%		0,34–1,82 нмоль/л	
		Доношенные новорожденные	5–60 нг%		0,17–2,06 нмоль/л	
		30–60 дней	12–85 нг%		0,42–2,92 нмоль/л	
		7 мес–до пубертата	< 3 нг%		< 0,10 нмоль/л	
		Стадии пубертата (по Таннеру):				
		I	3–17 нг%		0,10–0,58 нмоль/л	
		II	8–33 нг%		0,28–1,14 нмоль/л	
		III	22–52 нг%		0,76–1,79 нмоль/л	
		IV	24–65 нг%		0,83–2,24 нмоль/л	
		V	30–85 нг%		1,03–2,92 нмоль/л	
		Женщины				
		Пуповинная кровь	< 2–8 нг%		< 0,07–0,28 нмоль/л	
		Недоношенные новорожденные	2–13 нг%		0,07–0,45 нмоль/л	
		Доношенные новорожденные	< 2,15 нг%		0,07–0,52 нмоль/л	
		30–60 дней	< 3 нг%		< 0,10 нмоль/л	
		7 мес–до пубертата				
		Стадии пубертата (по Таннеру):				
		I	< 3 нг%		< 0,10 нмоль/л	
		II	5–12 нг%		0,17–0,41 нмоль/л	
		III	7–19 нг%		0,24–0,65 нмоль/л	
		IV	4–13 нг%		0,14–0,45 нмоль/л	
		V	3–18 нг%		0,10–0,62 нмоль/л	
		Взрослые	4–22 нг%		0,18–0,76 нмоль/л	

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

Продолжение. Нормальные значения гормональных показателей

Показатель	Среда	Возраст, условия определения и т.п.	Обычные единицы	Коэффициент пересчета	Единицы СИ	Примечания
Эритропоэтин	Сыворотка	Взрослые	4,1–19,5 мЕ/мл	1,00	4,1–19,5 мЕ/мл	
		Дети				
		3 нед–2 мес	5,0–13,0 мЕ/мл		5,0–13,0 мЕ/мл	
		3 мес–16 лет	9,0–28,0 мЕ/мл		9,0–28,0 мЕ/мл	
Эстрадиол	Сыворотка	Мужчины		3,67		
		1–5 лет	3–10 пг/мл		11–37 пмоль/л	
		6–9 лет	3–10 пг/мл		11–37 пмоль/л	
		10–11 лет	5–10 пг/мл		18–37 пмоль/л	
		12–14 лет	5–30 пг/мл		18–110 пмоль/л	
		15–17 лет	5–45 пг/мл		18–165 пмоль/л	
		> 17 лет	10–50 пг/мл		37–184 пмоль/л	
		Женщины				
		1–5 лет	5–10 пг/мл		18–37 пмоль/л	
		6–9 лет	5–60 пг/мл		18–220 пмоль/л	
		10–11 лет	5–300 пг/мл		18–1100 пмоль/л	
		12–14 лет	25–410 пг/мл		91,8–1505 пмоль/л	
		15–17 лет	40–410 пг/мл		147–1505 пмоль/л	
		Ранняя фолликулярная фаза	20–150 пг/мл		73–550 пмоль/л	
		Поздняя фолликулярная фаза	40–350 пг/мл		147–1285 пмоль/л	
		Пик середины цикла	150–750 пг/мл		550,5–2753 пмоль/л	
		Лютеиновая фаза	30–450 пг/мл		110–1651 пмоль/л	
		Постменопауза	< 20 пг/мл		< 73 пмоль/л	
Эстрон	Сыворотка	Взрослые мужчины	15–65 нг/л	3,70	55,5–240,5 пмоль/л	
		Женщины				
		Ранняя фолликулярная фаза	15–150 нг/л		55,5–555 пмоль/л	
		Поздняя фолликулярная фаза	100–250 нг/л		370–925 пмоль/л	
		Лютеиновая фаза	15–200 нг/л		55,5–740 пмоль/л	
		Постменопауза	15–55		55,5–204 пмоль/л	

Продолжение. Нормальные значения гормональных показателей

Показатель	Среда	Возраст, условия определения и т.п.	Обычные единицы	Коэффициент пересчета	Единицы СИ	Примечания
Фолликуло-стимулирующий гормон (ФСГ)	Сыворотка или плазма (гепарин)	Взрослые мужчины (> 18 лет)	1–8 МЕ/л	1,00	1–8 МЕ/л	
		Взрослые женщины (> 18 лет)				
		Фолликулярная фаза	4–13 МЕ/л		4–13 МЕ/л	
		Пик середины цикла	5–22 МЕ/л		5–22 МЕ/л	
		Лютеиновая фаза	2–13 МЕ/л		2–13 МЕ/л	
		Постменопауза	20–138 МЕ/л		20–138 МЕ/л	
		Мальчики				
		2 нед	1,22–5,19 МЕ/л		1,22–5,19 МЕ/л	
		1–18 мес	0,19–2,97 МЕ/л		0,19–2,97 МЕ/л	
		19 мес–7,9 лет	0,25–1,92 МЕ/л		0,25–1,92 МЕ/л	
		8–9 лет	0,2–1,67 МЕ/л		0,2–1,67 МЕ/л	
		10–11 лет	0,2–5,79 МЕ/л		0,2–5,79 МЕ/л	
		12–14 лет	0,23–10,37 МЕ/л		0,23–10,37 МЕ/л	
		15–18 лет	0,81–8,18 МЕ/л		0,81–8,18 МЕ/л	
		Стадии пубертата (по Таннеру):				
		I	0,22–1,92 МЕ/л		0,22–1,92 МЕ/л	
		II	0,72–4,60 МЕ/л		0,72–4,60 МЕ/л	
		III	1,24–10,37 МЕ/л		1,24–10,37 МЕ/л	
		IV	1,7–10,35 МЕ/л		1,7–10,35 МЕ/л	
		V	1,54–7,00 МЕ/л		1,54–7,00 МЕ/л	
		Девочки				
		2 нед	2,09–30,45 МЕ/л		2,09–30,45 МЕ/л	
		1–18 мес	1,14–14,35 МЕ/л		1,14–14,35 МЕ/л	
		19 мес–7 лет	0,70–3,39 МЕ/л		0,70–3,39 МЕ/л	
		8–9 лет	0,28–5,64 МЕ/л		0,28–5,64 МЕ/л	
		10–11 лет	0,68–7,26 МЕ/л		0,68–7,26 МЕ/л	
		12–14 лет	1,02–9,24 МЕ/л		1,02–9,24 МЕ/л	
		15–18 лет	0,33–10,54 МЕ/л		0,33–10,54 МЕ/л	
		Стадии пубертата (по Таннеру):				
		I	0,50–2,41 МЕ/л		0,50–2,41 МЕ/л	
		II	1,73–4,68 МЕ/л		1,73–4,68 МЕ/л	
		III	2,53–7,04 МЕ/л		2,53–7,04 МЕ/л	
		IV	1,26–7,37 МЕ/л		1,26–7,37 МЕ/л	
		V	1,02–9,24 МЕ/л		1,02–9,24 МЕ/л	

Продолжение. Нормальные значения гормональных показателей

Показатель	Среда	Возраст, условия определения и т.п.	Обычные единицы	Коэффициент пересчета	Единицы СИ	Примечания
Гастрин	Сыворотка	Новорожденные 1-12 дней Дети 1,5-12 мес Пре- и постпубертат Голодание 3-4 ч Голодание 5-6 ч Голодание > 8 ч Взрослые	 69-109 нг/л 55-186 нг/л 2-168 нг/л 3-117 нг/л 1-125 нг/л < 42 нг/л	0,475	 32,8-90,3 пмоль/л 26,1-88,4 пмоль/л 1,0-80 пмоль/л 1,4-55,6 пмоль/л 0,5-59,4 пмоль/л < 20 пмоль/л	После ночного голодания. Хранить при -20°C
Глюкагон	Плазма	Взрослые	< 60 пг/мл	0,287	< 17,2 пмоль/л	Центрифугировать сразу же при охлаждении. Хранить в пластиковой пробирке с 0,5 мл апротинина (10000 KIU/мл) при -20°C. Кровь брать после ночного голодания
Гормон роста (ГР)	Сыворотка	Натощак Дети Взрослые После нагрузки глюкозой (75 г)	 < 13 нг/мл < 5 нг/мл < 1 нг/мл	46,5	 < 604 пмоль/л < 232 пмоль/л < 46 пмоль/л	Хранить при -20°C. ***Важно:*** Уровни ГР колеблются в широких пределах, и для диагностики недостаточности или избытка ГР используют функциональные пробы (см. гл. 5)
ГР-связывающий белок	Сыворотка	Взрослые Дети 3-8 лет 9-13 лет 14-17 лет	66-306 пмоль/л 320-3820 пмоль/л 240-2890 пмоль/л 29-3140 пмоль/л	1,0	66-306 пмоль/л 320-3820 пмоль/л 240-2890 пмоль/л 29-3140 пмоль/л	Хранить при -20°C
ГР-рилизинг гормон (ГРРГ)	Плазма	Взрослые Дети (4-14 лет)	< 49 пг/мл 6,8-19 пг/мл	1,0	< 49 пг/мл 6,8-19 пг/мл	Хранить при -20°C
Гомованилиновая кислота	Моча	3-8 лет 9-12 лет 13-17 лет > 17 лет	0,5-6,7 мг/24 ч 1,1-6,8 мг/24 ч 1,4-7,2 мг/24 ч 1.6-7,5 мг/24 ч	5,49	2,7-36,8 мкмоль/24 ч 6,0-37,3 мкмоль/24 ч 7,7-39,5 мкмоль/24 ч 8,8-41,2 мкмоль/24 ч	Добавить 10 мл 6 Н HCl. Исключить потребление алкоголя, кофе, чая, курение и тяжелые физические нагрузки за 2 нед. до определения

Продолжение. Нормальные значения гормональных показателей

Показатель	Среда	Возраст, условия определения и т.п.	Обычные единицы	Коэффициент пересчета	Единицы СИ	Примечания
17-Гидроксикортикостероиды	Моча	Мальчики 2-17 лет Взрослые мужчины Девочки 2-17 лет Взрослые женщины	1,1-7,5 мг/24 ч 0,9-15,3 мг/г креатинина 4-11 мг/24 ч 1,9-9,5 мг/г креатинина 1,1-7,5 мг/24 ч 0,9-15,3 мг/г креатинина 3-10 мг/24 ч 1,9-9,5 мг/г креатинина	2,76	3,0-20,7 мкмоль/24 ч 2,5-42,2 мкмоль/ г креатинина 11,0-30,4 мкмоль/24 ч 5,2-26,2 мкмоль/г креатинина 3,0-20,7 мкмоль/24 ч 2,4-42,4 мкмоль/ г креатинина 8,3-27,6 мкмоль/24 ч 5,2-26 мкмоль/г креатинина	Добавить 10 мл 6 Н HCl
5-Гидроксииндол-уксусная кислота	Моча	2-10 лет > 10 лет	< 8 мг/24 ч < 6 мг/24 ч	5,23	< 41,8 мкмоль/24 ч < 31,4 мкмоль/24 ч	Добавить 10 мл 10 Н HCl. Охлаждать во время сбора. За 48 ч до и во время сбора исключить потребление авокадо и алкоголя (завышают результаты)
18-Гидроксикортикостерон	Сыворотка	Взрослые Лежа (8-10 ч утра) Стоя (8-10 ч утра) Дети Недоношенные новорожденные (31-35 нед) Доношенные (3 дня)	 4-37 нг% 5-80 нг% < 380 нг% < 942 нг%	27,51	 110-1018 пмоль/л 138-2201 пмоль/л < 10454 пмоль/л < 25914 пмоль/л	Хранить в холодильнике
17-Гидроксипрегненолон	Сыворотка	Пуповинная кровь Недоношенные новорожденные Доношенные 3 дня 1-6 мес 6-12 мес 1-10 лет Пубертат Взрослые	502121 нг% 642380 нг% 10-828 нг% 36-763 нг% 42-540 нг% 15-221 нг% 44-235 нг% 53-357 мг%	0,0301	1,5-65,1 нмоль/л 1,9-73,1 нмоль/л 0,3-25,5 нмоль/л 1,1-23,4 нмоль/л 1,3-16,6 нмоль/л 0,5-6,7 нмоль/л 1,3-7,2 нмоль/л 1,6-11,0 нмоль/л	Сыворотку отделять немедленно. Хранить при -20°C

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

Продолжение. Нормальные значения гормональных показателей

Показатель	Среда	Возраст, условия определения и т.п.	Обычные единицы	Коэффициент пересчета	Единицы СИ	Примечания
17-Гидрокси-прогестерон	Сыворотка (лучше натощак)	Мальчики		0,0303		
		1–5 дней	< 421 нг%		< 12,7 пмоль/л	
		1–5 мес	15–135 нг%		0,45–4,1 пмоль/л	
		6–11 мес	25–145 нг%		0,75–4,4 пмоль/л	
		1–5 лет	20–80 нг%		0,6–2,4 пмоль/л	
		6–9 лет	15–65 нг%		0,45–1,97 пмоль/л	
		10–11 лет	15–45 нг%		0,45–1,36 пмоль/л	
		12–14 лет	15–180 нг%		0,45–5,45 пмоль/л	
		15–17 лет	25–180 нг%		0,75–5,45 пмоль/л	
		Взрослые мужчины	50–250 нг%		1,5–7,6 пмоль/л	
		Стадии пубертата (по Таннеру)				
		I	15–65 нг%		0,45–1,97 пмоль/л	
		II	15–120 нг%		0,45–3,64 пмоль/л	
		III	25–130 нг%		0,76–3,94 пмоль/л	
		IV	30–180 нг%		0,90–5,45 пмоль/л	
		V	25–170 нг%		0,76–5,15 пмоль/л	
		Девочки				
		1–5 дней	< 421 нг%		< 12,7 пмоль/л	
		1–5 мес	20–190 нг%		0,6–5,8 пмоль/л	
		6–11 мес	25–155 нг%		0,76–4,7 пмоль/л	
		1–5 лет	20–50 нг%		0,6–1,5 пмоль/л	
		6–9 лет	20–40 нг%		0,6–1,2 пмоль/л	
		10–11 лет	20–70 нг%		0,6–2,1 пмоль/л	
		12–14 лет	25–190 нг%		0,76–5,8 пмоль/л	
		15–17 лет	35–375 нг%		1,1–11,4 пмоль/л	
		Стадии пубертата (по Таннеру)				
		I	20–70 нг%		0,6–2,12 пмоль/л	
		II	20–65 нг%		0,6–1,97 пмоль/л	
		III	30–90 нг%		0,9–2,7 пмоль/л	
		IV	35–235 нг%		1,1–7,1 пмоль/л	
		V	45–375 нг%		1,36–11,4 пмоль/л	

Продолжение. Нормальные значения гормональных показателей

Показатель	Среда	Возраст, условия определения и т.п.	Обычные единицы	Коэффициент пересчета	Единицы СИ	Примечания
	Сыворотка (лучше натощак)	Взрослые женщины				
		Фолликулярная фаза цикла	20–100 нг%		0,61–3,0 пмоль/л	
		Пик середины цикла	100–250 нг%		3,0–7,58 пмоль/л	
		Лютеиновая фаза	100–500 нг%		3,0–15,2 пмоль/л	
		Постменопауза	< 70 нг%		< 2,1 пмоль/л	
		После стимуляции АКТГ (60 мин); взрослые мужчины и женщины (до менопаузы)	250–450 нг%		1,4–7,6 пмоль/л	
Инсулин	Сыворотка	Натощак	5–20 мкЕд/мл (0,2–0,8 нг/мл)	172,1 (нг/мл → пмоль/л)	34,4–137,6 пмоль/л	Центрифугировать с охлаждением. Хранить при –20°С
Инсулин в ходе перорального глюкозо-толерантного теста	Сыворотка	1 ч	50–130 мкЕд/мл (2–5,2 нг/мл)	172,1 (нг/мл → пмоль/л)	344–895 пмоль/л	Центрифугировать с охлаждением. Хранить при –20°С
		2 ч	< 30 мкЕд/мл (< 1,2 нг/мл)		(< 207 пмоль/л)	
Инсулиноподобный фактор роста-I (ИФР-I)	Сыворотка	Мужчины		0,13		
		2 мес–5 лет	17–248 мкг/л		2,2–32,2 нмоль/л	
		6–8 лет	88–474 мкг/л		11,4–61,6 нмоль/л	
		9–11 лет	110–565 мкг/л		14,3–73,5 нмоль/л	
		12–15 лет	202–951 мкг/л		26,3–124,4 нмоль/л	
		16–24 г.	182–780 мкг/л		23,7–101.4 нмоль/л	
		25–39 лет	114–492 мкг/л		14,8–64,0 нмоль/л	
		40–54 г.	90–360 мкг/л		11,7–46,8 нмоль/л	
		> 55 лет	71–290 мкг/л		9,2–37,7 нмоль/л	
		Стадии пубертата (по Таннеру)				
		I	109–485 мкг/л		14,2–63,1 нмоль/л	
		II	174–512 мкг/л		22,6–66,6 нмоль/л	
		III	230–818 мкг/л		29,9–106,3 нмоль/л	
		IV	396–776 мкг/л		51,5–100,9 нмоль/л	
		V	402–839 мкг/л		52,3–134,2 нмоль/л	

Продолжение. Нормальные значения гормональных показателей

Показатель	Среда	Возраст, условия определения и т.п.	Обычные единицы	Коэффициент пересчета	Единицы СИ	Примечания
	Сыворотка	Женщины				
		2 мес–5 лет	17–248 мкг/л		2,2–32,2 нмоль/л	
		6–8 лет	88–474 мкг/л		11,4–61,6 нмоль/л	
		9–11 лет	117–771 мкг/л		15,2–100,2 нмоль/л	
		12–15 лет	261–1096 мкг/л		33,9–142,5 нмоль/л	
		16–24 г.	182–780 мкг/л		23,7–101,4 нмоль/л	
		25–39 лет	114–492 мкг/л		14,8–64,0 нмоль/л	
		40–54 г.	90–360 мкг/л		11,7–46,8 нмоль/л	
		> 55 лет	71–290 мкг/л		9,2–37,7 нмоль/л	
		Стадии пубертата (по Таннеру)				
		I	128–470 мкг/л		16,6–61,1 нмоль/л	
		II	186–695 мкг/л		24,2–90,4 нмоль/л	
		III	292–883 мкг/л		38,0–114,8 нмоль/л	
		IV	394–920 мкг/л		51,2–119,6 нмоль/л	
		V	308–1138 мкг/л		40,0–147,9 нмоль/л	
Инсулиноподобный фактор роста-II (ИФР-II)	Сыворотка	18–30 лет	546–1260 нг/мл	0,134	73,2–168,8нмоль/л	Хранить в холодильнике. Повышен при мезенхимальных опухолях, сопровождающихся гипогликемией. Определять лучше после ночного голодания
		31 год–40 лет	460–1240 нг/мл		61,6–166,2 нмоль/л	
		41 год–50 лет	414–1230 нг/мл		55,5–164,8 нмоль/л	
		51 год–60 лет	414–1248 нг/мл		55,5–167,2 нмоль/л	
ИФР-связывающий белок-III (ИФРСБ III)	Сыворотка	2–23 мес	0,7–2,3 нг/мл	1,0	0,7–2,3 нг/мл	Сыворотку отделять не позднее, чем через 1 ч после взятия пробы крови. Хранить в пластиковой пробирке при –20°C
		2–7 лет	0.9–4,1 нг/мл		0.9–4,1 нг/мл	
		8–11 лет	1,5–4,3 нг/мл		1,5–4,3 нг/мл	
		12–18 лет	2,2–4,2 нг/мл		2,2–4,2 нг/мл	
		19–55 лет	2,0–4,0 нг/мл		2,0–4,0 нг/мл	
		56 лет–82 года	0,9–3,7 нг/мл		0,9–3,7 нг/мл	
17-Кетостероиды	Моча	12–17 лет	0,8–8,1 мг/сут	3,47	2,8–28,1 мкмоль/сут	Добавить 10 г борной кислоты или охлаждать во время сбора
		Взрослые мужчины	7–20 мг/сут		24,3–69,4 мкмоль/сут	
		Взрослые женщины	5–15 мг/сут		17,4–52,1 мкмоль/сут	

Продолжение. Нормальные значения гормональных показателей

Показатель	Среда	Возраст, условия определения и т.п.	Обычные единицы	Коэффициент пересчета	Единицы СИ	Примечания
Лютеинизирующий гормон (ЛГ)	Плазма или сыворотка	Мужчины		1,0		Определяется сумма ЛГ и ХГЧ; высокий уровень ХГЧ при беременности или трофобластной болезни завышает результаты определения ЛГ. Хранить при –20°C
		Пуповинная кровь	0,4–2,6 МЕ/л		0,4–2,6 МЕ/л	
		2 нед	4,85–10,02 МЕ/л		4,85–10,02 МЕ/л	
		1–18 мес	0.04–3,01 МЕ/л		0.04–3,01 МЕ/л	
		19 мес–7,9 лет	0,02–1,03 МЕ/л		0,02–1,03 МЕ/л	
		8–8,9 лет	0,01–0,78 МЕ/л		0,01–0,78 МЕ/л	
		10–11,9 лет	0,03–4,44 МЕ/л		0,03–4,44 МЕ/л	
		12–14,9 лет	0,25–4,84 МЕ/л		0,25–4,84 МЕ/л	
		15–18,9 лет	0,69–7,15 МЕ/л		0,69–7,15 МЕ/л	
		19–70 лет	0,95–5,60 МЕ/л		0,95–5,60 МЕ/л	
		Стадии пубертата (по Таннеру)				
		I	0,02–0,42 МЕ/л		0,02–0,42 МЕ/л	
		II	0,26–4,84 МЕ/л		0,26–4,84 МЕ/л	
		III	0,64–3,74 МЕ/л		0,64–3,74 МЕ/л	
		IV	0,55–7,15 МЕ/л		0,55–7,15 МЕ/л	
		V	1,54–7,0 МЕ/л		1,54–7,0 МЕ/л	
		Женщины				
		Пуповинная кровь	0,04–2,6 МЕ/л		0,04–2,6 МЕ/л	
		2 нед	0,29–7,91 МЕ/л		0,29–7,91 МЕ/л	
		1–18 мес	0,02–1,77 МЕ/л		0,02–1,77 МЕ/л	
		19 мес–7,9 лет	0,03–0,55 МЕ/л		0,03–0,55 МЕ/л	
		8–9,9 лет	0,02–0,24 МЕ/л		0,02–0,24 МЕ/л	
		10–11,9 лет	0,02–4,12 МЕ/л		0,02–4,12 МЕ/л	
		12–14,9 лет	0,28–29,38 МЕ/л		0,28–29,38 МЕ/л	
		15–18 лет	0,11–29,38 МЕ/л		0,11–29,38 МЕ/л	
		Фолликулярная фаза цикла	1,68–15,0 МЕ/л		1,68–15,0 МЕ/л	
		Пик середины цикла	21,9–56,6 МЕ/л		21,9–56,6 МЕ/л	
		Лютеиновая фаза	0,61–16,3 МЕ/л		0,61–16,3 МЕ/л	
		Постменопауза	9,0–52 МЕ/л		9,0–52 МЕ/л	
		Стадии пубертата (по Таннеру)				
		I	0,01–0,21 МЕ/л		0,01–0,21 МЕ/л	
		II	0,27–4,12 МЕ/л		0,27–4,12 МЕ/л	
		III	0,17–4,12 МЕ/л		0,17–4,12 МЕ/л	
		IV	0,72–15,01 МЕ/л		0,72–15,01 МЕ/л	
		V	0,30–29,38 МЕ/л		0,30–29,38 МЕ/л	

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

Показатель	Среда	Возраст, условия определения и т.п.	Обычные единицы	Коэф-фициент пере-счета	Единицы СИ	Примечания
Метанефрины	Моча	Метанефрин 3 мес–4 года 5–9 лет 10–13 лет 14–17 лет 18–29 лет 30–39 лет 40–49 лет ≥ 50 лет	 25–117 мкг/24 ч 11–139 мкг/24 ч 51–275 мкг/24 ч 40–189 мкг/24 ч 25–222 мкг/24 ч 36–190 мкг/24 ч 58–203 мкг/24 ч 90–315 мкг/24 ч	5,07	 126,8–593,2 нмоль/24 ч 55,8–704,7 нмоль/24 ч 258,6–1394,3 нмоль/24 ч 202,8–958,2 нмоль/24 ч 126,8–1125,6 нмоль/24 ч 182,5–963,3 нмоль/24 ч 294,1–1029,2 нмоль/24 ч 456,3–1597,1 нмоль/24 ч	Аликвота мочи 5 мл. За 3 сут до начала сбора мочи отмена любых лекарственных средств, отказ от курения, чая и кофе
		Норметанефрин 3 мес–4 года 5–9 лет 10–13 лет 14–17 лет 18–29 лет 30–39 лет 40–49 лет ≥ 50 лет	 54–249 мкг/24 ч 31–398 мкг/24 ч 67–503 мкг/24 ч 69–531 мкг/24 ч 40–412 мкг/24 ч 35–482 мкг/24 ч 88–649 мкг/24 ч 122–676 мкг/24 ч		 273,8–1262,4 нмоль/24 ч 157,2–2018 нмоль/24 ч 339,7–2550 нмоль/24 ч 349,8–2692 нмоль/24 ч 202,8–2089 нмоль/24 ч 177,4–2444 нмоль/24 ч 446,2–3290 нмоль/24 ч 618,5–3427 нмоль/24 ч	
		Метанефрины (общие) 3 мес–4 года 5–9 лет 10–13 лет 14–17 лет 18–29 лет 30–39 лет 40–49 лет ≥ 50 лет	 79–345 мкг/24 ч 48–408 мкг/24 ч 110–714 мкг/24 ч 107–741 мкг/24 ч 94–604 мкг/24 ч 115–695 мкг/24 ч 182–739 мкг/24 ч 224–832 мкг/24 ч		 400,5–1749 нмоль/24 ч 284,4–2069 нмоль/24 ч 557,7–3620 нмоль/24 ч 542,5–3757 нмоль/24 ч 476,6–3062 нмоль/24 ч 583,1–3524 нмоль/24 ч 922–3747 нмоль/24 ч 1136–4218 нмоль/24 ч	
Стимуляционная проба с метирапоном: В полночь вводят внутрь 30 мг/кг метирапона. В 8^{00} утра уровень 11-дезоксикортизола в плазме должен быть > 7 мг% (> 0,2 нмоль/л), а уровень АКТГ в плазме — > 100 пг/мл (>22 пмоль/л) (см. гл.5)						
Осмоляльность	Сыворотка Моча	 Любая порция	285–293 мосм/кг 300–900 мосм/кг	1,00	285–293 мосм/кг 300–900 мосм/кг	

Показатель	Среда	Возраст, условия определения и т.п.	Обычные единицы	Коэф-фициент пере-счета	Единицы СИ	Примечания
Остеокальцин	Сыворотка	Дети 6–9,9 лет 10–13,9 лет 14–17,9 лет Юноши Девушки Взрослые Мужчины Женщины	 40,2–108,0 нг/мл 35,8–165,5 нг/мл 27,8–194,1 нг/мл 16,3–68,7 нг/мл 11,3–35,1 нг/мл 7,2–27,9 нг/мл	1,0	 40,2–108,0 мкг/л 35,8–165,5 мкг/л 27,8–194,1 мкг/л 16,3–68,7 мкг/л 11,3–35,1 мкг/л 7,2–27,9 мкг/л	Пробу крови лучше брать после ночного голодания. Сыворотку хранить в холодильнике
Панкреатический полипептид (ПП)	Плазма	Взрослые 18–29 лет 30–39 лет 40–49 лет 50 лет–62 года > 62 лет Дети Пуповинная кровь Доношенные новорожденные Недоношенные новорожденные Доношенные новорожденные (6 дней) 1 мес–2 года 3–7 лет > 7 лет	 ≤ 480 пг/мл 70–400 пг/мл 70–430 пг/мл 100–780 пг/мл Нет данных ≤ 163 ≤ 180 ≤ 276 ≤ 644 ≤ 685 80–270	0,246	 ≤ 118,1 нмоль/л 17,2–98,4 нмоль/л 17,2–105,8 нмоль/л 24,6–191,9 нмоль/л Нет данных ≤ 40,1 нмоль/л ≤ 44,3 нмоль/л ≤ 67,9 нмоль/л ≤ 158,4 нмоль/л ≤ 168,5 нмоль/л 19,7–66,4 нмоль/л	Кровь брать в пробирку с ЭДТА. Плазму отделять немедленно и хранить при – 60°C
Паратиреоидный гормон (ПТГ)	Сыворотка		10–65 пг/мл	0,100	1,0–6,6 пмоль/л	Метод определения интактного гормона. Сыворотку хранить при –20°C
ПТГ-подобный пептид (ПТГПП)	Плазма				> 1,3 пмоль/л	
Прегнантриол	Суточная моча	Мужчины Женщины	71–1000 мг/сут 47–490 мг/сут	2,97	211–2970 мкмоль/сут 140–1436 мкмоль/сут	Добавлять 20 мл 33%-ной уксусной кислоты
Прегненолон	Сыворотка	Взрослые мужчины Взрослые женщины	10–200 нг% 10–230 нг%	0,0318	0,3–6,4 нмоль/л 0,3–7,3 нмоль/л	

Продолжение. Нормальные значения гормональных показателей

Показатель	Среда	Возраст, условия определения и т.п.	Обычные единицы	Коэффициент пересчета	Единицы СИ	Примечания
Прогестерон	Сыворотка	Взрослые		060318		Хранить при -20°С
		Мужчины	< 1,4 нг/мл		< 0,0445 нмоль/л	
		Женщины				
		Фолликулярная фаза цикла	< 1,4 нг/мл		< 0,0445 нмоль/л	
		Лютеиновая фаза	3,3–26,0 нг/мл		0,105–0,827 нмоль/л	
		Середина лютеиновой фазы	4,4–28 нг/мл		0,140–0,890 нмоль/л	
		Постменопауза	< 0,7 нг/мл		< 0,022 нмоль/л	
		Беременность				
		I триместр	11,0–45,0 нг/мл		0,350–1,431 нмоль/л	
		II триместр	26,0–89,0 нг/мл		0,827–2,830 нмоль/л	
		III триместр	46,0–423,0 нг/мл		1,463–13,451 нмоль/л	
Пролактин (ПРЛ)	Сыворотка	Взрослые		0,045		Хранить в холодильнике
		Мужчины	2,0–18,0 нг/мл		0,09–0,81 нмоль/л	
		Женщины				
		Небеременные	3,0–30,0 нг/мл		0,14–1.35 нмоль/л	
		Беременные	10,0–2 09,0 нг/мл		0,45–9,4 нмоль/л	
		Постменопауза	2,0–20,0 нг/мл		0,09–0,9 нмоль/л	
		Дети (стадии пубертата по Таннеру):				
		Мальчики				
		I	≤ 10 нг/мл		≤ 0,45 нмоль/л	
		II–III	≤ 6,1 нг/мл		≤ 0,3 нмоль/л	
		IV–V	2,8–11,0 нг/мл		0,13–0,5 нмоль/л	
		Девочки				
		I	3,6–12,0 нг/мл		0,03–0,54 нмоль/л	
		II–III	2,6–18,0 нг/мл		0,117–0,81 нмоль/л	
		IV–V	3,2–20,0 нг/мл		0,144–0,9 нмоль/л	
Активность ренина	Плазма	Диета с нормальным содержанием натрия (75–150 нмоль/сут)		0,278		Брать кровь в охлажденную пробирку, отделить плазму, и заморозить ее в пластиковой пробирке не позднее, чем через 15 мин после получения
		8^{00} ч (лежа)	0,3–3,0 мкг/л/ч		0,09–0,9 нг/л/с	
		12^{00} ч (стоя)	0,4–8,8 мкг/л/ч		0,12–2,7 нг/л/с	

Продолжение. Нормальные значения гормональных показателей

Показатель	Среда	Возраст, условия определения и т.п.	Обычные единицы	Коэффициент пересчета	Единицы СИ	Примечания
Глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ)	Сыворотка	Взрослые	Нет данных			Хранить в холодильнике
		Мужчины			6–44 нмоль/л	
		Женщины			8–85 нмоль/л	
		Дети	Нет данных			
		Недоношенные новорожденные				
		Мальчики			24–56 нмоль/л	
		Девочки			14–40 нмоль/л	
		Доношенные новорожденные				
		Мальчики			24–54 нмоль/л	
		Девочки			16–44 нмоль/л	
		2–8 лет				
		Мальчики			29–141 нмоль/л	
		Девочки			47–137 нмоль/л	
		9–14 лет				
		Мальчики			32–92 нмоль/л	
		Девочки			15–123 нмоль/л	
Соматостатин	Плазма	Взрослые	10–22 пг/мл	0,426	4,26–9,37 пмоль/л	
Тестостерон, общий	Сыворотка	Мужчины		0,0347		Хранить при – 20°С
		Пуповинная кровь	17–61 нг%		0,59–2,11 нмоль/л	
		1–10 дней	≤187 нг%		≤ 6,49 нмоль/л	
		1–3 мес	72–344 нг%		2,5–11,9 нмоль/л	
		3–5 мес	≤ 201 нг%		≤ 6,97 нмоль/л	
		5–7 мес	≤ 59 нг%		≤ 2,05 нмоль/л	
		7–12 мес	≤ 16 нг%		≤ 0,56 нмоль/л	
		1–5 лет	≤ 12 нг%		≤ 0,42 нмоль/л	
		6–9 лет	3–30 нг%		0,10–1,0 нмоль/л	
		10–11 лет	5–50 нг%		0,17–1,7 нмоль/л	
		12–14 лет	10–572 нг%		0,30–19,8 нмоль/л	
		15–17 лет	220–800 нг%		7,6–27,8 нмоль/л	
		Взрослые	260–1000 нг%		9,0–34,7 нмоль/л	
		Стадии пубертата (по Таннеру):				
		I	2–23 нг%		0,06–0,80 нмоль/л	
		II	5–70 нг%		0,17–2,4 нмоль/л	
		III	15–280 нг%		0,52–9,7 нмоль/л	
		IV	105–545 нг%		3,6–18,9 нмоль/л	
		V	265–800 нг%		9,2–27,8 нмоль/л	

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

Продолжение. Нормальные значения гормональных показателей

Показатель	Среда	Возраст, условия определения и т.п.	Обычные единицы	Коэффициент пересчета	Единицы СИ	Примечания
	Сыворотка	Женщины				
		Пуповинная кровь	16–44 нг%		0,56–1,53 нмоль/л	
		1–10 дней	⩽ 24 нг%		⩽ 0,83 нмоль/л	
		1–3 мес	⩽ 17 нг%		⩽ 0,59 нмоль/л	
		3–5 мес	⩽ 12 нг%		⩽ 0,42 нмоль/л	
		5–7 мес	⩽ 13 нг%		⩽ 0,45 нмоль/л	
		7–12 мес	⩽ 11 нг%		⩽ 0,38 нмоль/л	
		1–5 лет	⩽ 12 нг%		⩽ 0,42 нмоль/л	
		6–9 лет	2–20 нг%		0,06–0,69 нмоль/л	
		10–11 лет	5–25 нг%		0,17–0,87 нмоль/л	
		12–14 лет	10–40 нг%		0,34–1,38 нмоль/л	
		15–17 лет	5–40 нг%		0,17–1,38 нмоль/л	
		Взрослые				
		Пременопауза	15–70 нг%		0,52–2,43 нмоль/л	
		Постменопауза	5–51 нг%		0,17–1,77 нмоль/л	
		Стадии пубертата (по Таннеру):				
		I	2–10 нг%		0,07–0,35 нмоль/л	
		II	5–30 нг%		0,17–1,04 нмоль/л	
		III	10–30 нг%		0,35–1,04 нмоль/л	
		IV	15–40 нг%		0,52–1,39 нмоль/л	
		V	10–40 нг%		0,35–1,39 нмоль/л	
Тестостерон, свободный	Сыворотка	Мужчины		3,47		Хранить при –20°С
		Пуповинная кровь	3–19 нг/л		10,4–65,9 пмоль/л	
		1–10 дней	⩽ 24 нг/л		⩽ 83,3 пмоль/л	
		1–3 мес	5–21 нг/л		7,4–72,9 пмоль/л	
		3–5 мес	⩽ 14 нг/л		⩽ 48,6 пмоль/л	
		5–7 мес	⩽ 4 нг/л		⩽13,9 пмоль/л	
		7–12 мес	⩽ 0,9 нг/л		⩽ 3,1 пмоль/л	
		1–5 лет	⩽ 0,6 нг/л		⩽ 2,1 пмоль/л	
		6–9 лет	0,1–3,2 нг/л		0,35–11,1 пмоль/л	
		10–11 лет	0,6–5,7 нг/л		2,08–19,8 пмоль/л	
		12–14 лет	1,4–156 нг/л		4,9–541 пмоль/л	
		15–17 лет	80–159 нг/л		278–552 пмоль/л	
		Взрослые	50–210 нг/л		174–729 пмоль/л	

Продолжение. Нормальные значения гормональных показателей

Показатель	Среда	Возраст, условия определения и т.п.	Обычные единицы	Коэффициент пересчета	Единицы СИ	Примечания
	Сыворотка	Женщины				
		Пуповинная кровь	2–4 нг/л		7–13,9 пмоль/л	
		1–10 дней	⩽ 2,5 нг/л		⩽ 8,7 пмоль/л	
		1–3 мес	⩽ 1,2 нг/л		⩽ 4,2 пмоль/л	
		3–5 мес	⩽ 0,8 нг/л		⩽ 2,8 пмоль/л	
		5–7 мес	⩽ 1,1 нг/л		⩽ 3,8 пмоль/л	
		7–12 мес	⩽ 0,5 нг/л		⩽ 1,7 пмоль/л	
		1–5 лет	⩽ 0,6 нг/л		⩽ 2,1 пмоль/л	
		6–9 лет	0,1–0,9 нг/л		0,35–3,1 пмоль/л	
		10–17 лет	1,0–5,2 нг/л		3,47–18,0 пмоль/л	
		Взрослые	1,0–8,5 нг/л		3,47–29,5 пмоль/л	
		Постменопауза	0,6–6,7 нг/л		2,08–23,2 пмоль/л	
Тиреоглобулин	Сыворотка	Норма		1,00		Хранить при –20°С. В присутствии аутоантител к тиреоглобулину результаты могут оказаться заниженными
		2–16 лет	2,3–39,6 нг/мл		2,3–39,6 мкг/л	
		Взрослые	3,5–56 нг/мл		3,5–56 мкг/л	
		После тотальной тиреоидэктомии				
		Заместительная терапия T_4	< 2 нг/мл		< 2 мкг/л	
		Отмена T_4	< 2 нг/мл		< 2 мкг/л	
Тиреоидные аутоантитела	Сыворотка	Антитела к ТПО	< 2 ед/мл			
		Антитела к тиреоглобулину	< 2 ед/мл			
Тиреотропный гормон (ТТГ)	Сыворотка	Взрослые		–		Чувствительность метода: 0,01 мЕ/мл. В первую неделю жизни уровень ТТГ снижается, хотя у некоторых младенцев остается повышенным. Интерпретации результатов помогает определение свободного T_4
		Мужчины и небеременные женщины	0,4–5,50 мЕ/л		0,4–5,50 мЕ/л	
		Беременные[4]				
		I триместр	0,3–4,5 мЕ/л		0,3–4,5 мЕ/л	
		II триместр	0,5–4,6 мЕ/л		0,5–4,6 мЕ/л	
		III триместр	0,8–5,2 мЕ/л		0,8–5,2 мЕ/л	
		Дети				
		Недоношенные новорожденные (28–36 нед; 1-ая нед жизни)	0,7–27,0 мЕ/л		0,7–27,0 мЕ/л	
		Доношенные (37 нед)	2,3–13,20 мЕ/л		2,3–13,20 мЕ/л	

Продолжение. Нормальные значения гормональных показателей

Показатель	Среда	Возраст, условия определения и т.п.	Обычные единицы	Коэффициент пересчета	Единицы СИ	Примечания
	Сыворотка	Пуповинная кровь 1–2 дня 3–4 дня 5–15 дней 2–20 нед 21 нед–20 лет	 3,2–34,6 мЕ/л 0,7–15–40 мЕ/л Нет данных (см. примечания) 1,7–9–1 мЕ/л 0,7–6,4 мЕ/л		 3,2–34,6 мЕ/л 0,7–15–40 мЕ/л Нет данных (см. примечания) 1,7–9–1 мЕ/л 0,7–6,4 мЕ/л	
Тиреостимулирующие антитела (ТСА)	Сыворотка		< 125% от исходного уровня цАМФ			Метод основан на регистрации прироста уровня цАМФ в клетках яичника китайского хомячка, трансфецированных геном рецептора ТТГ человека
Захват радиоактивного йода щитовидной железой (ЗРЙ)	Активность над железой	Через 2 ч Через 6 ч Через 24 ч	4–12% 6–15% 8–30%			Прием или введение йодида снижает ЗРЙ щитовидной железой
Антитела, ингибирующие связывание ТТГ (TBII)	Сыворотка	Взрослые и дети Болезнь Грейвса	Угнетение < 10% Угнетение на 10–100%	–	–	Определение in vitro помогает диагностировать транзиторный гипотиреоз у новорожденных, обусловленный материнскими антителами. Повышены при некоторых формах гипотиреоза
Тиреоблокирующие антитела	Сыворотка		Угнетение ≤ 10%	–	–	
Тироксин-связывающий глобулин (ТСГ)	Сыворотка		1,7–3,6 мкг/мл	1,00	1,7–3,6 мкг/мл	

Продолжение. Нормальные значения гормональных показателей

Показатель	Среда	Возраст, условия определения и т.п.	Обычные единицы	Коэффициент пересчета	Единицы СИ	Примечания
Тироксин (T_4)	Сыворотка	Недоношенные новорожденные (28–36 нед; 1-ая нед жизни) Пуповинная кровь, > 37 нед 0–4 дня 2–20 нед 21 нед–20 лет > 20 лет Беременность I триместр II триместр III триместр	 4,0–17,4 мкг% 5,9–15,0 мкг% 14,0–28,4 мкг% 8,1–15,7 мкг% 5,6–14,9 мкг% 5,6–13,7 мкг% 8,0–17,1 мкг% 8,0–17,8 мкг% 8,0–20,1 мкг%	12,87	 51,5–223,9 нмоль/л 75,9–193,1 нмоль/л 180,2–365,5 нмоль/л 104,2–202,1 нмоль/л 72,1–191,8 нмоль/л 72,1–176,3 нмоль/л 103–220,1 нмоль/л 103–229,1 нмоль/л 103–258,7 нмоль/л	Кровь лучше брать натощак. Сыворотку хранить в холодильнике. Уровень повышен при беременности из-за возрастания концентрации ТСГ
T_4, свободный (свT_4)	Сыворотка	Недоношенные новорожденные (25–30 нед) 0–7 дней (31–36 нед) 0–7 дней Пуповинная кровь, > 37нед 0–4 дня 2 нед–20 лет Взрослые Беременные I триместр II триместр III триместр	 0,3–3,3 нг% 1,3–4,7 нг% 1,1–2,2 нг% 2,2–5,3 нг% 0,8–2,0 нг% 0,8–2,7 нг% 0,7–2,0 нг% 0,5–1,6 нг% 0,5–1,6 нг%	12,87	 6,4–42,5 пмоль/л 16,7–60,5 пмоль/л 15,4–28,3 пмоль/л 28,3–68,2 пмоль/л 10,3–25,7 пмоль/л 10,3–34,7 пмоль/л 9,0–25,7 пмоль/л 6,4–20,6 пмоль/л 6,4–20,6 пмоль/л	Диализный метод. Сравнимые результаты дает двухэтапный иммунологический метод. Сыворотку хранить в холодильнике
Трийодтиронин (T_3)	Сыворотка	Пуповинная кровь 1–2 дня 3–9 дней 1–11 мес 1 год–9 лет 10–13 лет 14–18 лет Взрослые	15–75 нг% 32–216 нг% 50–250 нг% 105–280 нг% 127–221 нг% 123–211 нг% 97–186 нг% 60–181 нг%	0,0154	0,23–1,2 нмоль/л 0,49–3,3 нмоль/л 0,77–3,8 нмоль/л 1,6–4,3 нмоль/л 1,96–3,4 нмоль/л 1,89–3,25 нмоль/л 1,49–2,86 нмоль/л 0,92–2,79 нмоль/л	Сыворотку хранить в холодильнике. При беременности уровень повышен из-за возрастания концентрации ТСГ

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/

Продолжение. Нормальные значения гормональных показателей

Показатель	Среда	Возраст, условия определения и т.п.	Обычные единицы	Коэффициент пересчета	Единицы СИ	Примечания
T_3 свободный ($свT_3$)	Сыворотка	Взрослые Дети < 1 года 1–9 лет 10–13 лет 14–18 лет	230–420 пг% Данных нет 337–506 пг% 335–480 пг% 287–455 пг%	15,4	3,5–6,47 пмоль/л – 5,2–7,8 пмоль/л 5,2–7,4 пмоль/л 4,4–7,0 пмоль/л	Без диализа; ИХЛА
Реверсивный T_3 ($рT_3$)	Сыворотка	Пуповинная кровь Дети и взрослые	1,02–3,42 нг/мл 0,19–0,46 нг/мл	0,0154	1,57–5,27 нмоль/л 0,293–0,708 нмоль/л	
Ванилилминдальная кислота (ВМК)	Суточная моча	Дети 3–8 лет 9–12 лет 13–17 лет Взрослые	 ⩽ 2,3 мг/сут ⩽ 3,4 мг/сут ⩽ 3,9 мг/сут ⩽ 6,0 мг/сут	5,88	 ⩽ 13,5 нмоль/сут ⩽ 20 нмоль/сут ⩽ 22,9 нмоль/сут ⩽ 35,3 нмоль/сут	
	Случайное определение или в пятне мочи	Дети 0–6 мес 7–11 мес 1–2 года 3–8 лет 9–12 лет 13–17 лет Взрослые	 5,5–26 мг/г креатинина 6,1–20 мг/г креатинина 2,5–21 мг/г креатинина 1,7–6,5 мг/г креатинина 1,4–5,1 мг/г креатинина 1,5–3,6 мг/г креатинина 1,1–4,1 мг/г креатинина	0,573	 3,2–14,9 ммоль/моль креатинина 3,5–11,5 ммоль/моль креатинина 1,4–12,0 ммоль/моль креатинина 0,97–3,3 ммоль/моль креатинина 0,80–2,9 ммоль/моль креатинина 0,86–2,1 ммоль/моль креатинина 0,63–2,3 ммоль/моль креатинина	
Вазоактивный интестинальный пептид (ВИП)	Плазма		< 50 пг/мл	0,30	< 15 пмоль/л	Хранить при –60°С
Витамин D (25-гидрокси)	Сыворотка	3–17 лет > 17 лет	13–67 мкг/л 9–54 мкг/л	2,50	32,5–167 нмоль/л 22,5–135 нмоль/л	Определяется как D_2, так и D_3. Сыворотку хранить при –20°С в пластиковой пробирке

Окончание. Нормальные значения гормональных показателей

Показатель	Среда	Возраст, условия определения и т.п.	Обычные единицы	Коэффициент пересчета	Единицы СИ	Примечания
Витамин D (1,25-дигидрокси)	Сыворотка	3–17 лет > 17 лет	27–71 нг/л 15–60 нг/л	2,40	64,8–170 пмоль/л 36–144 пмоль/л	Определяется как D_2, так и D_3. Сыворотку хранить при –60°С в пластиковой пробирке

[1] Адаптировано из *Clinical Laboratories Manual* California Hospital and Clinic, San Francisco, California, March 30, 2002; и Quest Diagnostics Nichols Institute normal values for endocrine tests. (The Quest Diagnosis Manual. Endocrinology Test Selection and Interpretation, 3th ed. Fisher D (ed). 2004). Клиницисты должны знать границы нормальных колебаний каждого показателя для данной лаборатории.

[2] Анализ семенной жидкости — см. часть 2.

[3] ЭКК – эквивалент костного коллагена.

[4] По данным Европейской тиреоидологической ассоциации, уровень ТТГ при беременности в норме редко превышает 2,0 мЕ/л (*прим. ред.*).

Научное издание

Дэвид Гарднер, Долорес Шобек

БАЗИСНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Книга вторая

Перевод с английского под редакцией
член-корр. РАМН, профессора Г. А. Мельниченко

Зав. редакцией *Е. В. Мосткова*
Корректор *Т. Ю. Грамматикати*
Оформление *С. О. Мясникова*
Компьютерная верстка *И. Сёмина*

ISBN 978-5-9518-0439-6

Подписано в печать 01.12.2010.
Формат 84 × 108/16 Печ. л. 43,5.
Печать офсетная. Бумага офсетная.
Тираж 1500 экз. Заказ №К-5140.

Издательство БИНОМ
127473, Москва, ул. Краснопролетарская, д. 16
e-mail: info@binom-press.ru

Отпечатано в ГУП "ИПК "Чувашия",
428019, г. Чебоксары, пр. И. Яковлева, 13.

ISBN 978-5-9518-0439-6

9 785951 804396

Рекомендовано к покупке и изучению сайтом МедУнивер - https://meduniver.com/